UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1949 N° 52

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA Streptomycine dans le traitement de la Tuberculose de l'enfant

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en juillet 1949

par

Marie-Louise LEROY

Diplômée d'Hygiène,
de Médecine Légale et de Psychiatrie,
d'Etudes d'Hydrologie thérapeutique et médicale.

MEMBRES DU JURY

MM.	SOREL	*Président*
	MOREL	*Assesseurs*
	VIRENQUE	
	LASSERRE	
	LAPORTE	*Suppléant*

IMPRIMERIE DU SUD
24, RUE DE NÉGRENEYS
TOULOUSE

1949

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

Streptomycine dans le traitement de la Tuberculose de l'enfant

---

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548915_0106

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1949 N° 52

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA Streptomycine dans le traitement de la Tuberculose de l'enfant

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en juillet 1949

par

Marie-Louise LEROY

Diplômée d'Hygiène,
de Médecine Légale et de Psychiatrie,
d'Etudes d'Hydrologie thérapeutique et médicale.

MEMBRES DU JURY

MM.	SOREL	*Président*
	MOREL	*Assesseurs*
	VIRENQUE	
	LASSERRE	
	LAPORTE	*Suppléant*

IMPRIMERIE DU SUD
24, RUE DE NÉGRENEYS
TOULOUSE

1949

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen	MM. LEFEBVRE
Assesseur	BRUSTIER
Doyens honoraires	GORSE - CALVET

Professeurs honoraires

MM. RISPAL	MM. ARGAUD	MM. SERR
MERIEL	LAFFORGUE	GARIPUY
RIBAUT		CLERMONT

Professeurs

Clinique de Neurologie et Psychiatrie	MM. RISER
Clinique Médicale	TAPIE, ROQUES
Clinique Obstétricale	GUILHEM
Physiologie	SOULA
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING
Physique Biologique et Médicale	BUGNARD
Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques	NANTA
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER
Pathologie générale et Médecine expérimentale	SENDRAIL
Clinique chirurgicale et gynécologie	LEFEBVRE
Anatomie	VALLOIS, LAZORTHES
Histoire Naturelle	DELAS
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL R.
Pharmacie	CAUJOLLE
Pathologie interne et clinique des maladies de la tuberculose	MOREL
Bactériologie, Hygiène et Médecine Sociale	ANDRIEU
Clinique chirurgicale Infantile et Orthopédie	VIRENQUE
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE Pierre
Matière Médicale	VINCENT
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL
Anatomie Pathologique	FABRE Jacques
Clinique d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie maxillo-faciale	CALVET
Clinique Ophtalmologique	CALMETTES
Chimie Biologique	VALDIGUIE
Médecine légale et médecine du travail	PLANQUES
Histologie et Embryologie	BROUSSY
Médecine sociale	BOUNHOURE

Professeurs sans Chaire

Physiologie	MM. BAISSET
Anatomie	COULOUMA

Agrégés

Anatomie	MM. POULHES (C. d. F.)
Histologie	BIMES (Ch. d. F.)
Médecine	GADRAT, DARNAUD, GERAUD, DARDENNE, LAPORTE (J.)
Chirurgie	GRIMOUD, RIEUNAU, DIEULAFE, DAMBRIN Paul
Obstétrique	PONTONNIER (C. d. F.)
Ophtalmologie	DEODATI
Physique Médicale	MARQUES
Pharmacie	COUTURIER
Chimie générale pharmaceutique	BLANC
Histoire naturelle pharmaceutique	Mme DULUCQ-MATHOU
Odonto-Stomatologie	M. CADENAT

Cours Complémentaires

Cours d'obstétrique aux élèves Sages-Femmes	MM. GUILHEM
Cours d'Anat. physiol. et pathol. aux élèves Sages-Femmes	GUILHEM
Chimie pathologique	VALDIGUIE
Chimie biologique	VALDIGUIE
Chimie minérale	BLANC
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT
Dermatologie et Syphiligraphie	BAZEX
Législation pharmaceutique	BOUISSET
Microbiologie	BOUISSET
Clinique de la Tuberculose	MOREL, DAMBRIN Paul
Parasitologie	LASSERRE
Botanique et Cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique	MM. BLANC
Hydrologie et Géologie	ASTRE
Anatomie Médico-Chirurgicale	THOMAS
Pharmacodynamie	BAISSET
Bactériologie et Hygiène	LAPORTE
Urologie	LHEZ
Ophtalmologie	DEODATI
Neuro-Chirurgie	LAZORTHES
Oto-Rhino-Laryngo	CLAUX
Secrétaire de la Faculté	ARGILAS

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats. (Délibération en date du 12 Mai 1918.)

A MES PARENTS

Bien faible témoignage de mon infinie reconnaissance et de ma respectueuse et profonde affection.

A MON FRERE

ET A MA SŒUR
Licenciée ès lettres

Avec ma bien vive affection.

A LA MEMOIRE DE MA GRAND-MERE

MADAME J. LEMAIRE
Médaille d'Honneur de l'Assistance Publique
Médaille Commémorative de la Grande Guerre
Médaille interalliée de la Victoire 1914-1918
Membre actif du Comité National de défense contre la tuberculose

A MON COUSIN, LE DOCTEUR A. MENU
Officier de la Légion d'Honneur
Croix de guerre
Directeur Honoraire du cours départemental d'Accouchements de l'Aisne

En témoignage de ma profonde affection.

A TOUS MES PARENTS

A TOUS MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SOREL

Professeur de clinique médicale infantile et de puériculture

Pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre thèse inaugurable.

En témoignage de notre profonde et respectueuse gratitude.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur MOREL
Professeur de Pathologie médicale et de clinique de la tuberculose

En témoignage de notre sincère et respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur VIRENQUE
Professeur de chirurgie infantile et d'orthopédie
Chirurgien des Hôpitaux

En témoignage de vive et respectueuse gratitude.

Monsieur le Docteur LASSERRE
Chargé de cours à la Faculté
Médecin Phtisiologue des Hôpitaux

Avec nos vifs et bien sincères remerciements.

Monsieur le Professeur J. LAPORTE
Professeur agrégé à la Faculté

Avec notre vive reconnaissance pour la bienveillance qu'il nous a manifestée au cours de nos études.

A LA MEMOIRE DU DOCTEUR L. VERDIER
Chef de Travaux honoraire de Médecine Légale

Qui nous a guidée avec tant de bienveillance au début de nos études.

A Monsieur le Docteur A. BARDIER
Chef de Clinique
Service de Médecine infantile et de puériculture

Qui nous a inspiré ce travail. Avec l'expression de nos sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur LEVRAT
Chef de laboratoire à la Faculté

En témoignage de sincère reconnaissance pour le bienveillant accueil qu'il nous a toujours réservé.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX

INTRODUCTION

Un jour vient — et il vient presque inévitablement — où le bacille tuberculeux pénètre dans l'organisme humain. Depuis qu'en 1907 *Von Pirquet, transposant sur le plan de la tuberculose l'interprétation des phénomènes remarqués à propos de la vaccination jennérienne, a, par la cuti-réaction à la tuberculine, trouvé un moyen sensible de découvrir les sujets qui ont subi cette première atteinte, on a cherché à savoir à quel moment de la vie elle se situait. On a pratiqué systématiquement des cuti-réactions sur un grand nombre de sujets, quel que soit leur âge, et on est arrivé à la constatation suivante :*

chez le nouveau-né.	0 %	de cas positifs
après 3 mois.	5 %	— —
à partir de 15 ans.	60 %	— —
à partir de 30 ans.	80 %	— —

C'est donc entre les premiers mois de la vie et la fin de l'adolescence que se situe l'époque la plus favorable à la contamination par les bacilles de Koch.

Ce fait indiscutable a conduit phtisiologues et pédiâtres à étudier la tuberculose de l'enfant et on s'est aperçu qu'elle ne pouvait être tout à fait superposée à celle de l'adulte.

En effet, si pour l'adulte on peut parler de période primaire (chancre d'inoculation avec ganglion satellite), de période secondaire (époque de l'hyperallergie tuberculinique et des généralisations par voie lymphatique et sanguine) et de période tertiaire (qui est principalement celle de la tuberculose ulcéro-caséeuse chronique), chez l'enfant la tuberculose brûle les étapes.

Nous retrouvons là un phénomène bien connu en pathologie infantile : chez l'enfant, en raison même de l'intensité des échanges vitaux qui se traduisent par un métabolisme de base plus élevé, les maladies évoluent souvent rapide-

ment, ce qui explique le « pincement des stades » dans la tuberculose.

Il y a quelques années, on était encore tout à fait désarmé devant les formes malignes d'emblée, à évolution aiguë : méningites, miliaires. Les autres formes, moins sévères, étaient cependant grevées d'une assez lourde mortalité. Les diverses thérapeutiques : tuberculinothérapie, vaccinothérapie, se montrèrent dans l'ensemble peu efficaces et si la collapsothérapie a permis d'enregistrer des succès dans les formes cavitaires, les cures de repos, de grand air, les recalcifiants restaient à la base du traitement.

Les résultats étaient loin d'être très satisfaisants. Il suffit pour s'en rendre compte de citer quelques chiffres, désormais classiques, concernant des enfants au-dessous de 3 ans :

En 1912 :

de 0 à 6 mois.....	mortalité :	75 %
de 6 à 12 —	—	54 %

En 1923, chez les enfants de la crèche Landouzy nés de mère tuberculeuse (Debré) :

de 0 à 6 mois.....	mortalité :	60 %
de 6 à 12 —	—	33 %
de 12 à 18 —	—	20 %

En 1943, dans un groupe sélectionné, sans signe pathologique, avec un bon état général et une radiographie presque normale :

de 0 à 6 mois.....	mortalité :	30 %
de 6 à 12 —	—	14 %
au cours de la 2e année	—	7 %

Il ressort de ces statistiques que plus l'enfant est jeune plus le danger vital est grand, même si, à première vue, l'aspect clinique et radiologique laissent prévoir une forme bénigne.

Il nous a donc paru tout particulièrement intéressant de rechercher si la streptomycine, seul médicament ayant à ce jour agi sur le bacille de Koch, avait modifié favorablement le pronostic, si souvent désastreux, de la primo-infection du nourrisson et de l'enfant.

CHAPITRE PREMIER

LA STREPTOMYCINE

En 1882, au lendemain de la découverte du bacille de la tuberculose, Koch lui-même écrivait : « Désormais, nous n'aurons plus à faire dans la lutte contre le terrible fléau à quelque chose de vague et d'indéterminé. Nous sommes en présence d'un bacille visible et tangible dont nous connaissons déjà en partie les conditions d'existence ».

Mais déjà en 1877 Pasteur, remarquant que des bactéries charbonneuses se trouvaient entravées dans leur développement si l'on ensemençait en même temps des bactéries communes, déclarait : « Chez les êtres inférieurs plus encore que chez les grandes espèces animales et végétales la vie empêche la vie ». Et il ajoutait : « Ces faits autorisent peut-être les plus grandes espérances au point de vue thérapeutique ». S'il a fallu attendre plus d'un demi-siècle pour que ces espérances deviennent réalités, en l'espace de quelques années les découvertes se sont succédé.

Il y a sept ans apparaissait la Pénicilline, apportant une véritable révolution dans le traitement des maladies microbiennes, mais dont l'inefficacité sur le bacille de Koch fut vite reconnue.

En 1939, Dubos et ses élèves parvenaient à extraire de culture de bacillus brevis la Thyrothricine dont ils isolaient ensuite la Gramicidine et la Tyrocidine.

La Streptomycine fut le fruit de patientes et systématiques recherches. Dès 1930, S. A. Waskman de la New Jersey Agricultural Station (Rutger's University) entreprenait la longue étude de tous les micro-organismes du sol.

En 1942, est isolée la Streptothricine à partir de l'actinomyces lavendulae et, en 1943, une substance active contre beaucoup de germes Gram négatif pathogènes, en particu-

lier le bacille de Koch, est à son tour extraite et en partie purifiée, à partir de streptomyces griseus. Cette découverte est annoncée en janvier 1944. Durant cette année 1944, on met au point un milieu de culture favorable et dès la fin de l'année des souches de cultures sont distribuées à différents laboratoires industriels.

Streptomyces griseus, aérobie, cultivé en surface d'un milieu liquide soigneusement étudié, ne donne que de faibles quantités de Streptomycine (1/4 de mgr. par centimètre cube de liquide, vers le dixième jour, à 27° C.).

Mais dans l'industrie où l'on utilise des cultures submergées et agitées avec un bouillon peptoné, glucosé, additionné d'extrait de viande, de pH = 7, le rendement est accru et accéléré.

Propriétés physiques et chimiques

La streptomycine se présente sous l'aspect d'une poudre dont la couleur varie du blanc crème au jaune pâle, très soluble dans l'eau, insoluble dans l'éther, le chloroforme, l'acétone.

Plus stable que la pénicilline, elle peut être chauffée sans altération pendant dix minutes à 60 degrés; elle conserve son activité pendant six mois à la glacière et les solutions stériles diluées ne sont pas sensiblement détériorées au bout de quinze à dix-sept jours passés à une température de 37 degrés C.

Sa formule brute est : C^{21} H^{37} N^{7} O^{12}. D'après Brink (1945), elle peut être décomposée en deux bases : la streptidine et la streptobiosamine.

Elle est plus efficace en milieu alcalin et son action opitma se situe aux environs de pH = 7,8. On peut en déduire que l'activité antibiotique sera notablement diminuée par l'acidose fébrile, ce qui explique sans doute son échec dans le traitement de la fièvre typhoïde.

Unités de streptomycine

L'unité biologique est la quantité de streptomycine capable d'inhiber complètement la multiplication d'une souche de colibacilles dans 1 cm^3 de bouillon nutritif. On préfère utiliser des unités pondérales : l'unité S de Waksman équi-

vaut à 1 microgramme de streptomycine basique cristallisée (sulfate ou chlorhydrate).

1 gramme de poudre contient 1.000.000 d'unités S.

Activité « in vitro »

1° Sur toute une série de germes Gram négatif : colibacille, bacille dysentérique, bacille de Pfeiffer, de Bordet-Gengou, de Friedlander, d'Eberth, le gonocoque, le méningocoque...

2° Sur certains germes Gram positif : bacille subtilis, prodigiosus, sarcine, certaines souches de staphylocoques blancs et dorés.

3° Elle inhibe le bacille de Koch : la variété humaine et la variété bovine sont plus sensibles que la variété aviaire.

Variations de sensibilité des germes

Pour une espèce bactérienne donnée, la sensibilité « in vitro » peut varier :

— avec la composition du milieu de culture : l'activité augmentant avec l'alcalinité et l'augmentation de la teneur en glucose (Skies);

— avec chaque souche considérée : il y a des variations naturelles d'un jour à l'autre en fonction du nombre de germes, de l'âge et de la densité de la culture, du pH du milieu.

Mode d'action

1° Action bactériostatique à faible concentration; action bactéricide pour une plus forte concentration.

2° Suivant l'espèce microbienne, il faudra un taux de concentration plus ou moins grand.

Ex. : le bacille de Friedlander est tué avec 0,25 microgramme par centimètre cube en six heures à l'étuve.

Pour le bacille tuberculeux :

— action bactériostatique à 1 microgramme par centimètre cube;

— action bactéricide seulement à 50 microgrammes. Ce taux ne pourra être atteint en clinique (Youmans).

3° Les germes en voie de multiplication sont les plus sensibles : l'effet thérapeutique sera donc plus favorable dans les affections aiguës que dans les affections chroniques.

Activité « in vivo » chez l'animal

1° Agent thérapeutique remarquable dans les infections à Pfeiffer, à bacilles de Friedlander, de Bordet-Gengou, sur la tularémie, la peste. Beaucoup moins actif dans les infections à spirochètes.

2° Feldman et Hinshaw ont constaté que les cobayes traités par la streptomycine résistaient à l'inoculation tuberculeuse; certains ne présentaient aucune lésion macroscopique ou mricroscopique; les autres avaient seulement des lésions fibreuses ou calcifiées.

Absorption. Diffusion. Elimination

La concentration dans le sang dépend de :

— la voie d'introduction;

— la dose injectée;

— du rythme des injections.

Chez l'adulte, avec une dose quotidienne de 1 gr. 50 à 2 gr., on aura un taux de 16 unités par centimètre cube de sang.

Après une injection intramusculaire, la streptomycine diffuse rapidement dans les principales humeurs de l'organisme :

— concentration faible dans le cœur, nulle dans le cerveau, très faible dans le liquide céphalo-rachidien si la barrière méningée est saine;

si la barrière méningée est altérée, la streptomycine se retrouvera dans le liquide céphalo-rachidien (à environ la moitié de la concentration sanguine). Ce fait explique la raison pour laquelle il n'est pas nécessaire de multiplier trop longtemps les injections intrarachidiennes de streptomycine au cours d'une méningite tuberculeuse, la voie intramusculaire amenant, dès qu'une nette amélioration est

amorcée, la quantité suffisante d'antibiotiques dans le liquide céphalo-rachidien;

— la streptomycine se retrouve dans la bile et dans les milieux de l'œil;

— 50 à 75 % sont éliminés par l'urine en vingt-quatre heures; une petite quantité est également excrétée par la bile et passe dans l'intestin;

— l'élimination étant moins rapide que celle de la pénicilline, on a pu espacer les injections.

Voies d'introduction

1° Voie intraveineuse : n'est pas employée surtout chez l'enfant; elle entraînerait une sclérose veineuse assez rapide;

2° Les injections sous-cutanées ont été vite abandonnées car elles sont très douloureuses et génératrices d'escarres;

3° Les injections intramusculaires sont les plus employées;

4° On peut également introduire la streptomycine dans les cavités pleurale et péritonéale;

5° Les injections intrarachidiennes sont utilisées dans les cas de méningite, ainsi que la voie atlo-occipitale ou intraventriculaire;

6° En aérosol, la streptomycine, contrairement à la pénicilline, ne pénètre pas dans le sang ou seulement à l'état de traces. Les aérosols sont réservés au traitement des infections du pharyngo-larynx et des bronches. Elle peut provoquer une irritation de la muqueuse laryngo-trachéale;

7° « Per os » : n'étant pas altérée par les sucs digestifs, elle pourra être utilisée dans les infections intestinales. Elle ne passe qu'à l'état de traces dans le sang et agit parfaitement bien sur la flore intestinale.

Toxicité

C'est un médicament moins inoffensif que la pénicilline.

1° Accidents locaux : plaques d'induration douloureuses

rouges et chaudes au point d'injection. L'adjonction d'un peu de novocaïne au produit diminue ces accidents;

2° Accidents cutanés : assez fréquents; éruptions de types variés;

3° Les accidents sanguins véritables sont extrêmement rares; la leucopénie avec granulopénie doit être considérée comme un signe d'alarme et nécessiter, sinon l'arrêt, du moins la diminution des doses d'antibiotique et la prise simultanée de 10 à 20 mgr. d'acide folique par jour. Un purpura, un saignement anormal, une pâleur insolite doivent faire penser à un syndrome agranulocytaire et nécessiter en même temps que l'interruption de la streptomycine un traitement par les transfusions, la pénicilline, l'acide folique. Ces accidents, vraiment exceptionnels, n'ont été observés que dans les traitements prolongés des méningites ou des granulies. Il ne paraît donc pas indispensable de suivre la courbe des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes sanguines, si ce n'est au cours de cures très prolongées.

Une anémie plus ou moins marquée, une leucocytose avec lymphocytose peuvent se rencontrer, mais n'ont pas de signification pronostique fâcheuse;

4° Accidents généraux du type histaminique : sont très rares et cèdent aux anti-histaminiques;

5° Accidents liés aux injections intrarachidiennes : raideur, rachialgies, crises convulsives, peuvent imposer l'espacement, sinon la suppression de ces injections;

6° Accidents réno-hépatiques : exceptionnels surtout chez l'enfant;

7° Accidents nerveux : sont sans doute parmi les moins bénins, bien que l'arrêt du traitement (ce qui n'est pas toujours possible) amène souvent une sédation importante de ces troubles. On a signalé surtout une atteinte de la huitième paire cranienne : vertiges précoces ou tardifs avec nausées, vomissements et bourdonnements, coïncidant avec une hypo-excitabilité des fonctions vestibulaires. Ces troubles sont négligeables, secondaires, fonction d'un facteur individuel non élucidé. La lésion cochléaire, elle, est généralement d'emblée bilatérale, la surdité complète succédant rapidement à l'apparition de l'hypo-acousie. L'arrêt immé-

diat du traitement peut permettre une certaine récupération de l'audition, du moins pour les sons aigus, mais le plus souvent, malgré la suppression de l'antibiotique, la surdité est définitive.

Indications de la streptomycine

A. — Affections non tuberculeuses :

1° Bons résultats dans les affections urinaires à colibacilles, à protéus et dans les gonococcies sulfamido- et pénicillo-résistantes;

2° 66 % de bons résultats dans les méningites à Pfeiffer. Assez bons résultats dans les pneumonies à Friedlander;

3° Dans les septicémies à colibacilles, à protéus et à Pfeiffer;

4° Dans la maladie d'Osler, la streptomycine a souvent réussi quand la pénicilline avait échoué;

5° Dans les typhoïdes, salmonelloses et brucelloses, elle paraît éviter les complications graves.

B. — Affections tuberculeuses :

1° Méningites : seul médicament agissant vraiment actuellement. Malheureusement, on ne peut encore parler de guérisons définitives, car on manque d'un recul suffisant; mais quand on songe qu'autrefois le diagnostic de méningite tuberculeuse signifiait l'arrêt de mort dans un délai assez court, c'est vraiment magnifique d'avoir obtenu quelques résultats heureux;

2° Tuberculose miliaire : forme particulièrement redoutable, qui autrefois était le plus souvent mortelle; on enregistre maintenant des cas de guérison. Est-elle définitive ? Certains l'affirment, d'autres sont plus sceptiques;

3° Formes broncho-pneumoniques et pneumonies caséeuses : résultats moins favorables;

4° La primo-infection compliquée par le très jeune âge du sujet chez lequel l'évolution ultérieure est si souvent défavorable.

La primo-infection d'allure initialement grave.

5° La laryngite tuberculeuse : disparition rapide des signes fonctionnels; il faudra un recul plus important avant de pouvoir affirmer la guérison définitive;

6° Les cystites et les épididymites tuberculeuses paraissent assez sensibles;

7° Echec total dans la tuberculose rénale;

8° Les localisations osseuses, articulaires, le lupus, les polysérites, sont favorablement influencés.

Nota. — D'autres substances d'origine bactérienne ou fungique ont manifesté, *in vitro*, une certaine activité contre le bacille de Koch, telles que : les cultures de bacterium termo (Cantini), de bacilles substilis (Magarao), ou encore la fumigacine, l'aspergilline, l'acide helvolique, la mycocidine, qui sont extraites de champignons microscopiques du sol.

Mais pour recevoir une application clinique, l'antibiotique doit posséder un certain nombre de propriétés :

1° Tolérance suffisante par l'organisme;

2° Elimination assez lente pour permettre à l'action antibactérienne de s'exercer;

3° Absence de neutralisation dans l'organisme. Or :

— la thyrotricine, poison hémolysant, ne peut être employée qu'en badigeonnage ou en pommade;

— la bacilline est neutralisée par le sang;

— la chloromycétine, l'auriomycine, qui sont peu toxiques, n'ont que peu d'action sur le bacille de Koch;

— la subténoline est encore à l'étude.

CHAPITRE II

GÉNÉRALITÉS SUR LA TUBERCULOSE DE L'ENFANT

Voies de pénétration du germe :

1° Voie digestive : rare. Le bacille ingéré se localise dans les glanglions mésentériques d'où il peut gagner la grande circulation et de là les divers organes;

2° Voie cutanée : possible, mais encore plus rare. Elle donne lieu à une ulcération avec adénopathie satellite. Il en est de même pour le chancre muqueux gingival;

3° Par inhalation : c'est le mode de contamination le plus fréquent, qui laisse ou non une trace pulmonaire en attaquant les ganglions trachéo-bronchiques ou la plèvre, bien plus rarement le rhino-pharynx et les ganglions cervicaux;

4° La tuberculose est-elle héréditaire ? Si nous ne pensons pas que l'hérédité de germe est une éventualité fréquente, par contre l'hérédité de terrain, terrain constitutionnel ou terrain allergique, peut être alléguée. Les hérédoprédisposés existent vraiment et peut-être que nos méthodes actuelles ne sont pas encore assez sensibles pour dépister les cas d'allergie latente héréditaire chez ces enfants qui naissent tous avec une cuti-réaction négative. Il n'est pas douteux que des éléments filtrables du bacille tuberculeux peuvent traverser le placenta de la mère malade pour se déposer dans les ganglions mésentériques du fœtus. Mais il semble bien qu'ils soient éliminés rapidement et sans dommage chez l'enfant qui résiste ou qu'ils amènent une dénutrition progressive quelques semaines après la naissance.

Aspects cliniques de la primo-infection chez l'enfant

Remarques préliminaires :

a) Plus l'enfant est jeune plus le danger vital est grand;

b) La gravité de la primo-infection est en rapport direct avec la densité du contact infectant.

Ce qui explique l'évolution si souvent fatale d'une tuberculose atteignant un nourrisson élevé par une mère bacillaire car on trouve réunies les conditions optima favorisant le déclenchement d'une forme maligne d'emblée : jeune âge du sujet, contamination massive et répétée.

c) Chez l'enfant, dès les premiers jours ou premières semaines du virage de la cuti-réaction, on peut redouter l'apparition d'une complication, d'une méningite, d'une miliaire, voire d'une tuberculose cavitaire. D'où nécessité d'une surveillance attentive de tout enfant faisant sa primo-infection en raison de ce « pincement des stades ».

Aspects cliniques

I. — Forme grave, maligne d'emblée : surtout forme du nourrisson soumis à une contamination massive. Aucune réaction n'a le temps de se produire. C'est principalement la granulie, la broncho-pneumonie caséeuse, également la méningite tuberculeuse qui, nous l'avons vu, peut être une complication très précoce de la primo-infection, si précoce même que ses signes cliniques sont les premiers, parfois, à attirer l'attention du médecin qui découvrira seulement à ce moment la signature pulmonaire d'une primo-infection antérieure, récente, par une radiographie systématique.

II. — Forme moyenne : les tableaux sont variés mais ils peuvent tous accompagner une lésion ganglio-pulmonaire réalisant ce qu'on appelle « le complexe ou chancre d'inoculation ».

La contamination a été moins intense ou l'enfant étant plus grand, en bon état physique, la réceptivité a été diminuée. On a en clinique l'accident primitif, curable, mais dont l'évolution peut être entrecoupée d'accidents parfois très graves :

a) Lésion en foyer :

– Adénopathie latérotrachéale.

— Une ombre parenchymateuse floconneuse ou homogène, arrondie, parahilaire ou en plage diffuse ou en bande transversale. Apparaissant six semaines après le contage environ, elles peuvent se constituer très vite en quelques jours, mais elles disparaissent beaucoup plus lentement ne laissant aucune séquelle ou simplement une cicatrice calcifiée;

b) Typho-bacillose avec spléno- et même hépatomégalie et image radiologique plus ou moins typique, le plus souvent discrète (2 cas);

c) Une polysérite : exceptionnelle chez le nourrisson (6 cas);

d) Un érythème noueux : la question de ses rapports avec la tuberculose est encore très débattue. En effet, si l'érythème noueux coexiste souvent avec la tuberculose, on l'a signalé au cours de toute une série d'affections : rhumatismales, infections à streptocoques hémolitiques, syphilis, etc... Ainsi que sous l'influence de divers médicaments tels que la thiazomide, l'iodure de potassium, etc... Une récente étude de ce problème portant sur 155 cas a été publiée par Favour et Sosman (1). D'après cette étude, l'étiologie tuberculeuse paraît assez secondaire; il semble que l'érythème noueux soit une manifestation d'hypersensibilité à l'égard de divers facteurs. Parmi les cas de primo-infection qui figurent dans la statistique ci-après, nous n'avons relevé qu'un seul cas d'érythème noueux, lequel coïncidait avec le début d'une typho-bacillose chez un enfant de 12 ans;

e) Une kératite phlycténulaire (2 cas);

f) Une tuberculose osseuse, articulaire (1 cas).

Le complexe pulmonaire tend spontanément vers la guérison le plus souvent. Mais il faut toujours se garder d'un optimisme trop précoce : l'apparition d'un infiltrat important, d'une granulie, d'une méningite vient malheureusement trop souvent rappeler à la prudence.

(1) Archive of internal medicine. Octobre 1947.

III. — Forme latente : la contamination a été en général discrète. La primo-infection passe presque inaperçue. Il n'y a aucune atteinte localisée décelable cliniquement ou radiologiquement. C'est la découverte d'une cuti-réaction positive qui prouvera que le sujet est devenu allergique, sans aucun trouble. Cette forme se voit d'autant plus fréquemment que l'enfant est plus grand; elle est assez rare chez le nourrisson.

Il ne faut pas oublier que l'on peut, chez un enfant amaigri, fatigué, sans appétit, et présentant des poussées de fièvre, rencontrer des pneumopathies latentes d'origine rhino-pharyngée qui n'ont rien à voir avec une primo-infection tuberculeuse. Des mucosités septiques provenant du rhino-pharynx se propageraient, notamment pendant le sommeil, par voie aérienne endo-bronchique au système lympho-ganglionnaire du poumon, d'où lymphangite péribronchique et adénite satellite. Les tableaux radiologiques sont comparables à ceux de la tuberculose initiale et l'erreur est d'autant plus facilement commise que l'enfant se présente avec des signes semblables à ceux de l'imprégnation tuberculeuse. Le diagnostic différentiel s'établit par le caractère négatif des intradermo-réactions, l'absence de B. K. et la présence de germes d'infection secondaire. Le traitement de cette double affection rhino-pharyngée et broncho-lymphatique nécessite l'ablation des amygdales et des végétations, une fois la tuberculose sûrement écartée, le séjour en climat chaud et sec et l'emploi temporaire de fortes doses de pénicilline (Briskas).

S'il est donc facile d'assigner à une primo-infection banale la place qui lui convient, de même qu'à une tuberculose cavitaire bacillifère, une tuberculose méningée ou miliaire, il est de nombreux cas devant lesquels le médecin éprouve une légitime hésitation soit que les images radiologiques puissent être interprétées diversement, soit que les épreuves biologiques n'aient pas été pratiquées ou n'aient donné que des résultats incertains, soit que la clinique elle-même ne puisse enlever toute incertitude (E. Bernard et Cros-Decam).

CHAPITRE III

ÉTUDE DES RÉSULTATS DE 14 MOIS DE STREPTOMYCINOTHÉRAPIE

La streptomycinothérapie a renversé les notions classiques du traitement de la tuberculose chez l'enfant.

a) Les indications majeures sont les méningites, les miliaires, et les formes rapidement ulcéreuses pour lesquelles ce traitement est la seule espérance;

b) La streptomycinothérapie doit être également appliquée dans toutes les formes de primo-infection, plus ou moins évolutives, avec une atteinte très marquée de l'état général;

c) Nous pensons que l'emploi de cet antibiotique est à recommander même si l'allure de l'infection tuberculeuse semble initialement bénigne, chez le nourrisson et le jeune enfant, car c'est dans les premières semaines que le danger de généralisation est à la fois le plus lourd et le plus immédiat. L'attitude expectante, qui réserve les ressources de la médication pour la forme grave, la complication, serait légitime si les résultats étaient alors complets, rapides et constants, ce qui est loin d'être le cas.

Nous nous proposons dans ce chapitre de dresser un tableau des résultats obtenus dans le Service de Médecine Infantile et de Puériculture du Professeur SOREL, à Purpan.

Depuis le début de l'utilisation de la streptomycine, c'est-à-dire depuis janvier 1948 jusqu'au 1er mars 1949, 161 enfants ont été traités.

47 sont morts;

114 sont en vie : la plupart en excellente santé; certains

sont encore en traitement; plusieurs sont dans un établissement de cure; pour quelques-uns, nous n'avons pas de nouvelles très récentes.

L'évolution clinique et radiologique de l'affection de ces enfants a été suivie jusqu'au 31 mai 1949.

A. — LES PRIMO-INFECTIONS SIMPLES

Ce groupe, le plus important (90 enfants), réunit toutes les manifestations tuberculeuses qui peuvent se rattacher à la forme classique avec complexe ganglio-pulmonaire radiologiquement décelable. Cependant, tant au point de vue évolution clinique qu'au point de vue étendue de l'image radiologique, ce premier groupe doit être divisé en deux sous-groupes :

a) 44 enfants de 10 mois à 15 ans (dont 33 au-dessus de 2 ans et demi) ont présenté des signes cliniques qui ne furent jamais très graves, un état général dans l'ensemble assez peu touché et une image radiologique typique qui évolua sans incident notable.

Sur ces 44 cas, aucun décès (100 % de guérisons).

Il est permis de se demander si pour tous ces sujets la streptomycinothérapie était une nécessité absolue. Pour les 11 enfants au-dessous de 2 ans 1/2, nous pensons que oui, car, une fois de plus chez le nourrisson on ne saurait s'entourer de trop de garanties et la streptomycine concourt certainement au but désirable : ramener la primo-infection qui peut d'un jour à l'autre devenir grave et mortelle à une forme sans conséquence sérieuse, obtenir la simple atténuation qui permet au sujet d'acquérir sans trop de risque une immunité durable.

Pour les 33 enfants au-dessus de 2 ans 1/2, avec un tableau clinique de moyenne gravité, avec un ensemble de symptômes dits « d'imprégnation tuberculeuse », les doses totales de streptomycine furent toujours faibles et l'avenir nous dira si l'emploi de cet antibiotique fut une bonne chose. Cependant, dès maintenant, nous sommes en droit de penser que nous avons évité ainsi des complications plus ou moins sévères.

Dans le complexe primaire ganglio-pulmonaire, la streptomycine paraît sans action sur le ganglion alors que la lésion pulmonaire initiale régresse; le traitement a un effet

notable sur l'état général de l'enfant : la fièvre disparaît en quelques jours, les couleurs reviennent ainsi que l'appétit, le poids reprend sa courbe ascendante. Si une cure de 15 jours ou 1 mois au maximum, complétée ou non par quelques mois de repos et de grand air, amène une amélioration aussi rapide, il nous paraît souhaitable d'en étendre le bénéfice au plus grand nombre possible d'enfants qui franchiront ainsi sans difficulté le cap souvent dangereux de la constitution de leur allergie.

TABLEAU A

Noms	Age (1)	C. I. (2)	Durée hospitalisation	Dose totale	Remarques
Louis Ma.	2 m.	?	29 j.	14 gr.	Evolution très favorable; guéri.
Richard Su.	12 m.	?	25 j.	10 gr.	Guéri; va très bien.
Jacques So.	14 m.	père	2 m. 10 j.	25 gr.	Guéri; va bien.
Marthe Ve.	21 m.	?	1 m. 15 j.	20 gr. 5	Sortie en bon état ; guérie.
Maryse Le.	21 m.	?	1 m. 9 j.	30 gr.	Primo banale ; bon état.
Christiane Ga.	2 a.	?	3 m.	37 gr.	Très bon état; guérie.
Anne Pe.	2 a.	voisine	27 j.	12 gr. 5	Rapide amélioration; guérie.
Micheline Ro.	2 a.	?	1 m.	7 gr.	En cure depuis fin mars 1949.
Daniel Gi.	2 a. 1/2	père	1 m.	7 gr.	Six mois de cure, revenu en janv.; très bon état.
Josette Im.	2 a. 1/2	père et mère	3 m. 3 j.	34 gr.	Antécédents chargés, évolution lente; va bien.
Madeleine Re.	2 a. 9 m.	sœur déc.	2 mois	33 gr.	Partie en cure 15 avril 1949.
Jacquelin De.	3 a.	?	3 m.	60 gr.	Sortie avec T. encore un peu instable.
Arlette Es.	3 a.	?	26 j.	12 gr. 5	Va bien; T. encore un peu instable.
Reine Ri.	3 a.	?	2 m. 13 j.	15 gr. 5	Va bien; guérie.
Jacqueline Vi.	3 a. 6 m.	?	1 m. 2 j.	10 gr. 5	Encore subfébrile à sortie, pas de nouvelles depuis.
Magali Ci.	4 a.	père	55 j.	27 gr. 5	Cure de 6 m., revenue en janv.; va très bien.
Françoise Ge.	4 a. 6 m.	mère	42 j.	11 gr. 5	Vient de faire cure de 1 an; va bien.
Jean Pa.	4 a. 6 m.	?	2 m. 8 j.	30 gr. 5	Sorti en bon état; pas de nouvelles.
Françoise Ba.	5 a.	?	1 m. 1/2	16 gr.	Sortie en bon état; va bien.
Josette Fo.	5 a.	?	3 m. 22 j.	71 gr.	Poids augmente, radio inchangée (mai 1949).
Jean-Pierre Tr.	5 a.	?	1 m. 10 j.	15 gr.	En cure depuis sept. 1948; va bien.

Noms	Age (1)	C. I. (2)	Durée hospitalisation	Dose totale	Remarques
Claire Xi.	5 a.	?	1 m. 15 j.	22 gr.	Va bien.
Anne-Marie Ne.	5 a.	?	1 m. 1 j.	13 gr. 5	Cure d'août 48 à mai 49; va bien.
Gilbert La.	5 a. 6 m.	voisine déc.	1 m. 13 j.	23 gr. 5	Sorti en bon état; va bien.
Michel Fe.	7 a.	père	3 m. 19 j.	58 gr.	Famille s'oppose à placement; va assez bien.
Jeannine La.	7 a.	?	1 m. 8 j.	36 gr.	A fait séjour en prévent. de 14 m.
Paulette Sa.	7 a.	?	1 m. 9 j.	16 gr.	Bon état général.
Noëlle Al.	7 a.	?	2 m. 27 j.	32 gr.	Neuf m. de repos à campagne; va bien.
Denise Mo.	7 a.	?	2 m. 13 j.	68 gr.	Va bien; revenu dans sa famille.
Mireille Ca.	7 a. 6 m.	?	2 m. 18 j.	26 gr.	Primo-infection avec T. élevée.
Guy Be.	7 a. 6 m.	?	1 m. 12 j.	20 gr.	Sorti en bon état; retourné chez lui.
Louis Es.	8 a.	?	2 m. 13 j.	9 gr.	Va bien depuis 8 m.
Jeanne Na.	8 a.	cousin déc.	27 j.	12 gr. 5	Strepto après traitement classique; va bien; vient de faire 1 a. de cure.
J.-Claude Ba.	8 a. 6 m.	grand-père	2 m. 8 j.	30 gr.	Six mois de cure; va très bien.
Claude La.	8 a. 7 m.	?	1 m. 1/2	28 gr.	Va bien; dans sa famille.
J.-Claude Pa.	9 a.	?	18 j.	13 gr.	Primo sur néphrite post-scarlatineuse ; va bien.
Germain Pi.	9 a. 10 m.	?	1 m. 16 j.	21 gr. 5	En bon état gén., guéri.
Jean Jo.	10 a.	?	2 m. 7 j.	31 gr. 5	En bon état général à sortie.
Henri So.	10 a.	?	2 m. 14 j.	13 gr. 5	Va bien; en cure depuis 9 avril 1949.
Jeannette Fa.	10 a.	?	1 m. 21 j.	42 gr.	A surveiller encore ; assez bon état.
Jacques Pl.	11 a.	?	45 j.	15 gr.	Bon état général; à la campagne.
Gérard Ca.	13 a.	?	1 m. 5 j.	35 gr.	Parti chez lui le 1er avril 1949; va bien.
Pierre Ve.	13 a. 6 m.	?	2 m. 20 j.	52 gr. 5	A surveiller encore, sorti subfébrile.
Claude Ca.	15 a.	père	1 m. 16 j.	33 gr. 5	Parti en cure le 1er avril 1949; va bien.

(1) L'âge est celui de l'enfant à l'entrée dans le service.
(2) C. I. : contact infectant, source de contamination probable.

b) La primo-infection peut se présenter et évoluer d'une façon moins bénigne.

1° Au lieu du complexe ganglio-pulmonaire qui n'est jamais très volumineux et ne donne pas radiologiquement une image très homogène, on peut voir une image plus dense avec un gros ganglion souvent caséeux et une réaction périganglionnaire marquée. Ce ganglion peut évoluer de façon tout à fait banale, se calcifier peu à peu, diminuer de volume, et ne laisser que cette cicatrice interbronchique si souvent rencontrée sur des radiographies par ailleurs tout à fait normales.

Mais cette éventualité n'est pas la seule. Ce ganglion peut amener des complications par une action mécanique ou par une action bactérienne de surinfection endogène.

Comprimant et de ce fait obstruant une bronche, il interdit la libre circulation de l'air dans une zone plus ou moins étendue de parenchyme pulmonaire; d'où atélectasie: l'air n'entrant plus (ou très peu), ou emphysème : l'air ayant de grandes difficultés pour sortir.

L'atélectasie avec son image radiologique opaque, homogène, de zonite et son gros ganglion parahilaire se rencontre assez souvent.

De ce ganglion partent des lymphatiques qui peuvent véhiculer de nombreux bacilles de Koch. Ceux-ci, par l'intermédiaire du canal thoracique puis de la veine cave supérieure, reviendront aux poumons où ils peuvent déclencher des phénomènes sérieux avec image miliaire ou de nombreuses ulcérations type broncho-pneumonie.

Enfin les troubles respiratoires engendrés par un ganglion volumineux peuvent favoriser le développement d'une dilatation bronchique qui, se superposant à l'atteinte primaire de tuberculose, va encore augmenter la fragilité pulmonaire de l'enfant.

2° Enfin nous ne devons pas oublier que même sous streptomycine depuis quelques jours ou quelques semaines l'enfant est toujours sous la menace d'une méningite tuberculeuse qui se révèle alors comme particulièrement résistante au traitement.

TABLEAU B

Noms	Age	C. I.	Durée hospitalisation	Dose totale
Gérard Ma.	2 mois 1/2	mère tub.	E. le 14-2-49	33 gr.
Claude Ve.	5 mois	?	21 jours	13 gr. 50
Marie-Claire Ca.	6 mois	?	3 mois	75 gr.
Yves Pi.	7 mois	?	5 mois	103 gr.
Yves Gu.	8 mois	?	4 mois	27 gr. 50
Michel Hé.	8 mois	?	3 mois	57 gr.
Robert Th.	9 mois	?	5 mois 1/2	75 gr. 50
Robert Ro.	9 mois	père tub.	1 m. 16 j.	23 gr.
Geneviève Se.	9 mois	?	1 m. 20 j.	26 gr.
Georges Ki.	10 mois	?	E. le 22-2-49	
Alain Fa.	10 mois	?	2 mois	49 gr.
Michelle Bo.	11 mois	?	6 mois	99 gr.
Josiane Po.	11 mois	plusieurs tub. ds sa famille;	3 mois	37 gr.
Catherine Jo.	12 mois	mère en sana.	E. le 9-2-49	52 gr.
Jean-Claude Ec.	14 mois	?	2 mois	50 gr.
Jean Ba.	17 mois	?	5 mois	65 gr.
Christiane Su.	18 mois	?	3 mois	35 gr. 50
Marie-Claude Ca.	19 mois	?	E. le 13-1-49	
Daniel La.	19 mois	père tub.	1 m. 25 j.	17 gr.
Michelle Mé.	19 mois	?	4 m. 22 j.	31 gr.
Nicole Si.	2 ans	parente	1 m. 21 j.	51 gr.
Jacques Re.	2 ans	?	2 m. 20 j.	74 gr.
Robert Fa.	2 ans	?	3 m. 12 j.	55 gr.
François Os.	2 a. 6 m.	?	3 mois	75 gr.
Jean Pe.	2 a. 6 m.	père tub.	2 m. 10 j.	60 gr.
Anne-Marie Es.	3 ans	?	6 mois	40 gr.

TABLEAU B

Evolution	Remarques
Encore dans le service; amélioration sensible.	Primo-infection sérieuse chez sujet débile (déhiscence congénit. de la voûte palatine).
Méningite tub. secondaire; décédé.	Primo-infection grave; enfant arrivé dans un état très déficient.
Sortie en bon état il y a 3 mois; va bien.	Lobite supérieure gauche; lente amélioration; accidents cutanés dus à la streptomycine.
Méningite tub. secondaire; décédé.	Primo sévère; lente amélioration; puis apparition d'une méningo-encéphalite évoluant en 12 jours.
Granulie d'évolution suraiguë; décédé.	Entré pour débilité; primo se révèle en cours d'hospitalisation; amélioration sensible état général; apparition brutale d'une granulie; mort en quelques heures.
Décédé.	Arrivé dans état très déficient; strepto ici semble n'avoir que reculé le terme fatal.
Va bien depuis 3 mois.	Lente amélioration; épisode miliaire sérieux.
Sorti il y a 1 an; va bien.	Zonite gauche; rapide amélioration.
Va très bien; revue le 31 mars 1949.	Lobite sup. droite; nettoyage radiologique.
Toujours dans le service; enfant encore très fatigué.	Entré pour épisode pulmonaire aigu; I. D. R. + 1 mois après son entrée; image granulo-réticulée, zonite transversale g.
Guéri; va très bien depuis 1 an.	Zonite transversale g.; très bon résultat.
Sortie il y a 1 mois; va bien; va partir en cure.	Episode miliaire au cours primo sérieuse avec atteinte état général.
Sortie le 5 sept. 1948; va très bien.	Opacité droite; nettoyage complet.
Encore dans le service en attendant place dans établissement de cure.	Lobite inférieure droite; état général très amélioré.
Pas revu depuis 4 mois.	Episode miliaire; atteinte état général; sorti en bon état mais avec traitement incomplet.
Sorti depuis 20 jours; va partir en cure.	Episode miliaire sérieux; crainte de méningite, puis otite bilatérale; sorti en assez bon état général.
Cure du 23-8-48 au 20-3-1949; va très bien.	Scissurite g.; amélioration assez rapide.
Encore dans le service.	Infiltration droite avec micronodules dans partie supérieure.
Parti en cure mais repris par sa mère début 49 au bout de 3 mois; état satisfaisant.	Primo sévère; sorti en assez bon état.
Sortie depuis 5 mois; encore fragile, à suivre.	Rachitique; hérédo; très fatiguée; à la radio complexe primaire classique.
Partie à la campagne le 4-4-1949; va bien.	Image réticulée droite; majoration hilaire gauche diffuse, rougeole au cours du traitement avec broncho-pneumonie.
Parti en cure le 3 mai 1949.	Primo moyenne gravité; épisode méningé bref; sorti en bon état; rougeole banale.
Vient de passer 12 mois en cure; va bien.	Lobite sup. gauche; crises convulsives faisant redouter méningite; œdème papillaire; guérit parfaitement bien.
Vient de passer 10 mois en cure; va bien.	Grosse majoration hilaire dr.; légère atteinte méningée; rougeole au cours du traitement.
Sorti en bon état 27-1-1949.	Primo avec kératite phlycténulaire droite; état général très touché; venait d'avoir la rougeole compliquée de broncho-pneumonie.
Vas revue depuis sa sortie il y a un an.	Primo au 3e mois hospitalisation pour débilité; grosse lobite sup. droite; lente amélioration.

TABLEAU B

Noms	Age	C. I.	Durée hospitalisation	Dose totale
Jeanine Cl.	3 a. 6 m.	?	2 m. 19 j.	38 gr.
Michelle De.	4 ans	?	2 mois 1/2	50 gr. 50
Claude Fo.	4 ans	mère tub.	E. le 11-2-49	93 gr.
Jean-Claude Ro.	5 ans	?	1 m. 12 j.	22 gr.
Antoinette Na.	5 ans	cousin	7 mois	105 gr.
Michel Go.	5 ans	?	1 m. 1 j.	51 gr.
Jean-Paul So.	5 a. 6 m.	?	1 m. 9 j.	25 gr.
Léon Su.	7 ans	?	13 jours	13 gr.
Jacques Ca.	7 a. 6 m.	mère tub.	3 m. 10 j.	30 gr. 50
Michel Ba.	8 ans	?	2 m. 7 j.	62 gr.
Jean De.	9 ans	?	3 mois	70 gr.
Nicole De.	10 ans	?	1 mois	12 gr.
Alain Gu.	10 ans	?	3 mois	69 gr.
Yolande Cl.	11 ans	?	2 mois	45 gr.
Antonin Fe.	11 ans	?	2 m. 20 j.	91 gr.
Georgette Le.	12 a. 6 m.	?	5 mois	150 gr.
Andrée Ga.	12 a. 6 m.	?	5 mois	49 gr. 50
Louis Ca.	12 a. 6 m.	père et 3 frères morts tuber.	2 m. 15 j.	48 gr.
Claude Le.	12 a. 6 m.	?	1 m. 11 j.	10 gr.
			et 3 mois	92 gr.
Yvonne An.	14 ans	?	2 mois	58 gr.

TABLEAU B

Evolution	Remarques
ent de passer un an en cure.	Primo moyenne; masse ganglionnaire parahilaire droite et gauche; champs transparents; Lobite inférieure droite; dilatation des bronches; sortie en bon état.
ı cure depuis août 1948.	Adénopathies juxtahilaires importantes, avec légère infiltration parenchymateuse 1/2 inf. du poumon droit.
ıcore dans le service; va bien.	Primo assez sévère avec chute de poids (3 kg. en 2 mois) et temp. oscillante.
ı cure depuis août 1948.	Lobite sup. g.; tendance à excavation; lente amélioration; reprise état général très progressive; épisode avec micronodules.
ı cure depuis août 1948; va bien.	Masse ganglionnaire sus-hilaire; spléno- et hépatomégalie; état général très mauvais.
rti il y a 8 mois, à surveiller.	Primo moyenne; rapide amélioration.
rti il y a 10 mois; va bien.	Infiltration prédominant à gauche; image granulo-réticulée sur un cliché; sorti encore subfébril.
›rti le 23-11-48; va bien.	Scissurite moyenne droite; sorti en bon état général; hiles chargés à droite.
rti le 24-8-48; va bien.	Scissurite droite; menace de méningite.
ı partir en cure.	Typho-bacillose; scissurite droite; ombre sommet droit.
rti le 6 nov. 48; va bien.	Zone opacité g. non homogène.
ı cure depuis 9 mois.	Zonite sup. droite; tramite bilatérale; stabilisation rapide tem.; reprise état général.
ırti en cure le 4-4-49.	Infiltration sous-claviculaire g.; grosse majoration hilaire g.; amaigrissement; T.
ı cure depuis le 7-1-49.	Typho-bacillose; état général très touché, érythème noueux; complexe primaire banal.
ı bien; guéri.	Infiltration nuageuse poumon gauche; B. K.; état général se relève assez vite.
rtie en bon état..	T. à grandes oscillations; lente amélioration; poussée évolutive coïncidant avec un ictère; crainte de méningite; augmentation dose de strepto. fait cesser troubles.
rtie le 12-1-48, en bon état.	Kératite phlycténulaire; réaction méningée passagère.
ı bien depuis 10 mois.	Complexe primaire dr. assez banal; prend 4 kg. 100 en 1 mois.
rti en bon état.	Revenu très fatigué; légère atteinte péricardique; bruits cardiaques assourdis.
›part à la campagne.	Primo sévère; atteinte marquée de l'état général; parents refusent départ en cure; dernière radio le 5 mai 49; diminution sensible ombre droite.
rtie en août 1948; revue depuis plusieurs fois.	

46 *enfants* présentèrent une primo-infection avec des accidents sérieux en cours d'évolution :

4 sont morts : 2 par méningite tuberculeuse secondaire; 1 d'une granulie au quatrième mois du traitement; 1 avec des signes typiques de toxicose;

5 sont encore dans le service (2 vont très bien et ne sont plus sous streptomycine; ils vont partir prochainement dans un établissement de cure);

2 présentèrent une typhobacillose dont le début fut contemporain, chez l'un, d'un érythème noueux;

2 en même temps que leur primo-infection pulmonaire eurent une kératite phlycténulaire tuberculeuse très sensible à la streptomycinothérapie;

8 actuellement en cure sont dans un état très satisfaisant;

1 revenu 6 mois après une primo-infection assez banale, avec une menace de péricardite tuberculeuse et un état général très touché, a parfaitement guéri;

2 dont nous sommes actuellement sans nouvelles :

1 depuis 1 an (énorme lobite supérieure droite sorti en assez bon état);

1 depuis 4 mois (épisode miliaire, très amélioré à sa sortie);

22 vont bien actuellement :

5 eurent un épisode miliaire;

5 viennent de faire une cure sanatoriale (incomplète pour l'un d'eux);

2 vont partir en cure;

4 eurent une réaction méningée sans gros signes liquidiens et cliniques;

6 se présentaient avec une image de condensation plus ou moins étendue.

Voir tableau B.

Etude des résultats : 91, 3 % *de guérisons*

a) Les primo-infections se présentant avec des lésions ganglionnaires ou pulmonaires extensives s'accompagnant d'un mauvais état général, d'une fièvre importante sont maintenant d'un pronostic favorable grâce à la streptomycine, même si en cours d'évolution on découvre à la graphie une image miliaire ou une image granulo-réticulée.

1 décès : un nourrisson de 8 mois qui présenta une granulie rapidement mortelle au quatrième mois de son hospitalisation. Une vérification anatomique montra un semis de granulations sur le péritoine, le foie, le péricarde et les

poumons. Une radiographie faite 3 jours avant n'avait rien montré d'anormal. L'enfant mourut en quelques heures.

b) En ce qui concerne les 19 enfants ayant présenté une image de condensation ou d'atélectasie avec un gros ganglion para-hilaire, les résultats ont été très satisfaisants, sauf pour un nourrisson de 8 mois arrivé dans un très mauvais état général et pour lequel la streptomycine fut sans effet; il ne cessa de décliner durant son court séjour à l'hôpital et mourut le seizième jour dans un état de maigreur et de déshydratation très marqués, malgré l'installation d'une perfusion intraveineuse de sérum glucosé. Les deux derniers jours, légers signes méningés : L. C. R. normal; F. O. normal. Image radiologique inchangée.

c) Les 2 typho-bacilloses ont évolué très favorablement :

L'une en 3 mois;

L'autre en 2 mois et 20 jours : pour ce dernier c'est l'apparition d'un érythème noueux qui fit faire le diagnostic de primo-infection au médecin qui jusque-là pensait à une para-typhoïde.

d) Sur 46 cas, 2 décès par méningite secondaire, d'apparition précoce chez un nourrisson de 5 mois 1/2 (15e jour), plus tardive chez un nourrisson de 7 mois (5e mois d'hospitalisation). La streptomycine ne peut donc toujours empêcher la localisation méningée; le deuxième nourrisson avait pourtant déjà reçu 95 grammes d'antibiotique et les premiers troubles prémonitoires de sa méningite furent d'abord mis sur le compte d'accidents d'intolérance.

e) Certains, parmi les 46 cas figurant dans le tableau, font la transition avec un groupe de petits malades, heureusement peu nombreux, dont la primo-infection évolua brutalement sous la forme d'une bronclo-pneumonie caséeuse due probablement à la caséification d'un gros ganglion d'où partirent des B. K. qui allèrent (voie lymphatique puis veineuse) essaimer dans les deux champs pulmonaires.

B. — BRONCHO-PNEUMONIES CASEEUSES TUBERCULEUSES

4 *cas* : 4 décès, tous dans un délai très court (10 jours au maximum).

La streptomycine ne paraît donc pas très efficace dans cette forme de tuberculose, avec images nodulaires, en voie

TABLEAU C

Noms	Age	C. I.	Doses	Durée hospitalisation	Remarques
Michel Co.	3 mois	mère	1 gr. 5	3 jours	Gros signes physiques; défaillance cardiaque.
Roger Me.	10 mois	?	5 gr.	10 jours	Signes cliniques et radiologiques très nets.
Chantal Pu.	4 ans	mère	2 gr.	1 jour	Arrivée dans le coma; vomissements sanglants; purpura.
Charly La.	5 ans	mère et père	10 gr.	10 jours	Expectoration bacillifère; subocclusion; vomissements sanglants; tubercules choroïdiens à droite.

TABLEAU D

Noms	Age	C. I.	Doses	Durée hospitalisation	Remarques
Danielle Ga.	20 mois	?	10 gr.	16 jours	Purpura; T. très irrégulière; défaillance cardiaque (péricardite).
Guy Co.	2 ans	?	175 gr.	6 m. 7 j.	Péricardite + pleurésie; hépato-splénomégalie; amélioration lente mais continue; T. normale assez vite; P. en hausse; parti ds sa famille le 11 mai 1949.
Thérèse Pr.	11 a. 6 m.	sœur	51 gr.	3 mois	Péricardite + péritonite; sortie en bon état avec T. normale; aucune séquelle (depuis 10 m.).
Germaine Vi.	14 ans	?	121 gr.	E. le 1-1-49	Encore en traitement; va bien (pleurésie g.).
Victor Le.	14 ans	?	26 gr.	1 mois	Pleurésie de moyenne importance; rapide amélioration clinique; liquide disparaît vite; garde pincement sinus g.; pas revu depuis 6 m.
René Bo.	14 a. 6 m.	?	11 gr. 5	1 m. 20 j.	Péritonite; heureuse influence de la streptomycine à petites doses, combinée avec bains de lumière; va bien.

d'excavation, disséminées dans tout le parenchyme pulmonaire.

Le tableau est particulièrement impressionnant :

Etat général rapidement altéré;

Dyspnée importante;

Défaillance cardiaque fréquente;

Vomissements, souvent avec présence de sang dégluti;

Expectoration bacillifère;

Une méningite peut éclater mais n'a pas toujours le temps de se manifester franchement étant donné l'évolution rapidement mortelle de l'affection pulmonaire.

Voir tableau C.

C. — POLYSERITE

6 *cas* (1 décès) 1 péricardite isolée (décédée); 1 péricardite plus pleurésie séro-fibrineuse (guérie); 1 péricardite plus péritonite (guérie); 1 péritonite isolée (guérie); 2 pleurésies séro-fibrineuses (1 guérie, 1 encore dans le service).

Résultats favorables : 83 % environ de guérisons

Le seul décès est celui d'un nourrisson arrivé en très mauvais état (Danielle G..., 20 mois). Phénomènes purpuriques intenses.

Voir tableau D.

Etude des résultats :

La streptomycine a modifié l'évolution de la péricardite tuberculeuse, localisation de prédilection de la tuberculose cardiaque qui peut apparaître très vite, dès les premiers signes d'imprégnation tuberculeuse. Isolée ou associée, sèche ou avec épanchement, elle pouvait, en principe, guérir, mais son évolution était plus longue et la complication en était la symphyse tuberculeuse du péricarde ou péricardite chronique, résistant à toute thérapeutique, même chirurgicale.

Actuellement pronostic meilleur : sur 3 cas de péricardite (l'une associée à une pleurésie, 1 associée à une péritonite), 1 seul décès.

Les 2 péritonites ont guéri parfaitement et certainement la streptomycine a « accéléré » cette guérison en agissant sur l'état général et la température. Pour l'une association de bains de lumière.

Les 2 pleurésies sont également nettement influencées par la streptomycine. L'une d'elles a guéri très rapidement. L'autre est encore dans le service mais ne reçoit plus de streptomycine.

La streptomycinothérapie ne dispense pas des ponctions évacuatrices en cas d'épanchement important; on peut injecter du produit dans les cavités pleurale ou péritonéale.

D. — TUBERCULOSE CAVITAIRE

2 *cas :* 2 nettes améliorations.

Bernard D..., 6 ans : durée du traitement : 3 mois (75 gr.); radio : énorme lobite droite s'excavant, micronodules gauches; pneumothorax droit insufflé tous les 8 jours. Parti dans sa famille; suivi régulièrement; va bien.

Jeannine L., 12 ans : durée du traitement : 1 mois 15 jours (42 gr.); radio : image annulaire typique sous-claviculaire droite, au sein d'une lobite supérieure; pneumothorax (léger épanchement se résorbant vite); évolution favorable; état général excellent; B. K. persistent dans crachats. Parti en sana fin avril 1949.

Nos deux seuls cas, qui ne peuvent prétendre à eux seuls constituer une statistique valable, ne nous permettent pas d'avancer une opinion très éclairée sur la question. De l'avis de tous, malgré une divergence portant uniquement sur des détails, la streptomycine est un médicament assez difficile à manier. Son action est rarement prévisible dans les lésions fibro-caséeuses ulcérées qui forment les cas qui nous intéresse ici. Avec les auteurs, les résultats sont très variables, depuis l'absence de toute modification jusqu'au nettoyage d'infiltration avec fermeture étonnante de cavernes. Cela s'explique si l'on considère la difficulté de différencier une inflammation, une caséification et une fibrose dans une opacité radiologique La strepto n'agit que sur l'élément inflammatoire, n'influence pas par elle-même le caseum et ne peut rien sur les pertes de substances. Il

est à supposer que bronchioles et grosses bronches s'améliorant sous l'action du traitement, des levées d'ostruction, de fermeture de bronches, le drainage en résultant, seraient pour beaucoup l'explication de fermeture rapide de cavernes. Etant donné le jeune âge des sujets, l'excavation d'une zone de condensation était d'un pronostic très réservé. La streptomycine agissant bien sur l'état général a facilité l'action collapsothérapique et l'avenir de ces deux enfants se trouve, de ce fait, beaucoup moins sombre. Le recul manque cependant pour affirmer la certitude d'une parfaite guérison.

E. — TUBERCULOSE MILIAIRE

1° Intérêt actuel de cette forme : effets thérapeutiques assez souvent favorables de la streptomycine.

2° Il n'existe sur le plan anatomo-pathologique aucune unité puisque l'on peut retrouver indifféremment à l'autopsie des tubercules, des granulations, de siège soit intersticiel, soit alvéolaire, les lésions étant microscopiquement soit exsudatives, soit folliculaires, rarement fibreuses, les formes chroniques à prédominance fibreuse étant exceptionnelles chez l'enfant qui fait plutôt des formes inflammatoires aiguës.

3° C'est essentiellement une tuberculose d'origine hématogène mais il faut remarquer que d'une part toutes les bacillémies ne donnent pas lieu à la formation de nodules miliaires et d'autre part que (la voie lymphatique restant plus incertaine) la voie bronchique est possible.

Quelle que soit la voie d'apport du B. K., la lésion fondamentale est une alvéolite macrophagique passant soit au stade de caséification, soit au stade d'organisation folliculaire.

4° La plupart des enfants entrés pour tuberculose miliaire n'avaient présenté aucun trouble pouvant faire soupçonner une primo-infection, avant ceux qui marquèrent le début de l'affection pour laquelle ils étaient hospitalisés. C'est que la tuberculose miliaire chez l'enfant est une forme souvent primitive, maligne d'emblée, comme le

prouve le fait que l'on ne trouve pas toujours à la radiographie de foyer ganglio-pulmonaire initial. La miliaire peut être considérée comme une forme de la primo-infection.

Rappel clinique

1° Signe d'alarme fondamental : la fièvre. Les « granulies dites froides » sont exceptionnelles chez l'enfant et d'ailleurs elles ne sont pas complètement apyrétiques (R. Debre et M Lelong). La fièvre peut être modérée ou s'installer à grands fracas avec une montée rapide à 40°. Elle est oscillante ou en plateau, évoquant dans ce dernier cas une typhoïde.

2° Il y a une asthénie plus ou moins marquée mais de toutes façons on est frappé par la bonne humeur de l'enfant qui conserve longtemps un certain entrain.

3° Absence de tout trouble fonctionnel, de toute localisation viscérale, aucun malaise, aucun trouble digestif huit fois sur dix. La rate cependant est assez souvent percutable.

4° Toux discrète en général : peut attirer l'attention sur l'appareil respiratoire. La dyspnée, rare au début, peut être quelques fois un signe de début; elle coïncide toujours avec une absence presque complète de signes physiques pulmonaires; à peine note-t-on dans certains cas : une diminution du murmure vésiculaire; quelques bruits fugaces prédominants aux sommets.

Expectoration rare où les B. K. sont retrouvés de façon inconstante et tardive.

5° Examen du sang : montre très souvent une hyperleucocytose et une anémie (légère en général). L'enfant est très pâle; il peut y avoir une légère hypotension; le pouls est rapide et bien frappé.

6° La cuti-réaction est franchement positive. Si elle est négative, ce qui est très rare, une intra-dermoréaction poussée jusqu'au centième sera positive. Grosse valeur diagnostique de ces réactions chez le jeune enfant.

7° C'est la radiologie qui permettra de poser le diag-

nostic; cet examen peut être probant 1 mois à 5 semaines à peine après le début de la période clinique, fébrile. Il ne faut pas se contenter d'un simple examen radioscopique qui est négatif le plus souvent ou qui montre seulement un aspect un peu gris des deux plages pulmonaires. Le cliché doit être obtenu avec des rayons pas trop pénétrants, pris d'assez près, sur l'enfant debout et en inspiration, le plus rapidement possible. On aura ainsi une image caractéristique : un semis d'innombrables petites tâches, très fines, égales entres elles, réparties de façon homogène.

Parfois l'image est moins typique :

— Nodules plus volumineux à contours moins nets, de taille souvent inégale, mais régulièrement répartis;

— Obscurité diffuse avec aspect sablonneux finement grenu.

8° Il faut joindre à la radiographie un examen du fond d'œil. Sur ce point les avis concordent mais les résultats sont loin d'être comparables. R. Debré, par exemple, relève des tubercules chroroïdiens dans 70 à 80 % des cas de miliaire aiguë, nous n'en avons trouvé que 3 fois sur 16 miliaires soit 18,7 %.

9° La méningite est la complication redoutable de la miliaire aiguë. Elle sera d'autant plus à craindre si on découvre des troubles du fond d'œil. A ce sujet il est remarquable de noter que sur les trois cas où nous avons découvert des tubercules choroïdiens : deux se sont terminés par une méningite mortelle; le troisième une fillette de 9 ans, était arrivée avec des signes méningés frustes mais certains. Malheureusement elle ne resta que 20 jours dans le service et quand ses parents la reprirent, son état était loin d'être tout à fait satisfaisant. Nous n'avons pas eu de ses nouvelles depuis.

Surtout maintenant que le pronostic de la tuberculose miliaire pure s'est notablement amélioré grâce à la streptomycine, on ne doit qu'être plus attentif encore à un dépistage précoce de l'apparition toujours possible d'une méningite secondaire Il faut épier le moindre mouvement fébrile, une céphalée, une légère raideur de la nuque, un trouble du fond d'œil. Les méningites secondaires demandent la même sanction thérapeutique que les méningites primitives

TABLEAU F

Noms	Age	C. I.	Preuves (1)	Poumons	F. O.
Françoise C.	6 mois	mère	C	Miliaire disparaissant très lentement.	normal
Pierrette Ca.	10 mois	mère	C	Miliaire s'effaçant assez vite; puis scissurite droite avec lobite sup. ss image cavitaire.	normal
Nicole Br.	12 mois	père	C	Image micronodulaire typique.	normal
Alain Ri.	13 mois	mère	B	Miliaire + grosse adénopathie dr.; puis zonite inf. dr. disparaissant très lentement.	normal
Marie-Cl. Ma.	16 mois	?	C	Semi-micronodulaire plus marqué ds régions parahilaires.	normal
Solange La.	17 mois	?	C	Miliaire typique ss image de complexe ganglio-pulmonaire.	normal
Andrée Jo.	2 ans	?	B	Miliaire + adénopathie latéro-trachéale dr.; tramite secondaire.	normal
J.-Pierre C.	2 ans	?	C	Miliaire disparaît en 2 m. 1/2; décalcification genou droit.	normal
J.-Marie Cl.	2 ans	?	C	Miliaire typique s'effaçant, puis légère image réticulée.	normal
Claude Gr.	2 ans	père	C	Image miliaire disparue en 4 m. puis majoration hilaire bi-latérale.	normal

(1) : C = preuves chimiques.
B = preuves bactériologiques (B. K. dans crachats ou dans liquide de tubage gastrique).

TABLEAU E

Doses totales trept.	Durée hospitalisation	Evolution	REMARQUES
3 gr.	2 m. 15 j.	en b. santé	Début par fièvre et dyspnée; état général très rapidement influencé par le traitement; évolution radiologique très lente; sortie d'essai au bout de 2 m.; repartie à la campagne.
gr.	3 mois	en sana	Etat général très touché; poids monte lentement; actuellement petites calcifications hilaires droites; scissurite régresse; lobite disparue; enfant à suivre encore soigneusement; V. S. 50 %.
gr.	3 mois	décédée toxicose terminale	T. très irrégulière avec adénoïdite et troubles digestifs; bons effets strepto; sortie; revient 9 j. après : anorexie, agitation, état général très altéré; hyperthermie; L. C. R. normal; toxicose.
gr. 02	4 mois	méningite terminale décédé	Après très lente amélioration de l'état général et de l'image radiologique brusque apparition d'une méningite évoluant en 5 j. malgré strepto; I. M. et I. R.
gr.	6 m. 10 j.	en sana va bien	Nettoyage radiologique s'amorce au bout du 2e m.; réaction méningée avec troubles liquidiens passagers; sort apyrétique, en bon état général; actuellement à Cambo (depuis le 23 mars 1949.
gr. 50	1 m. 15 j.	ss nouv.	Adénoïdite aiguë; pénicilline, mais T. à 39°; enfant joue, s'alimente; graphie montre image typique de miliaire; lente amélioration T; P. instable puis en hausse.
gr.	3 mois	granulie décédé chez lui	Début brutal par forte fièvre; cuti ++ 1 m. après; erythème pseudo-scarlatineux après 20 gr. de strepto; nettoyage radiologique imparfait; sort encore subfébril; rechute : granulie; décédé.
gr. 50	6 m. 20 j.	à la camp. dep. avril 49	Miliaire coïncide avec début d'une tumeur blanche au genou droit; plâtre pelvi-pédieux; rapide amélioration état général; parti avec sa mère à la campagne; toujours plâtré.
gr. 50	3 m. 10 j.	à la camp. depuis mars 49	Parésie épaule g. séquelle d'une méningite cérébro-spinale traitée dans le service 2 m. avant; puis T; asthénie; sueurs; P. tombe; cuti —; IDR ++; bons effets strepto; sorti en bon état.
reçu 26 gr. date 5-49	entré le 24-1-1949	toujours dans le service	Enfant fiévreux, pâle, dyspnéïque, anorexique; T. stabilisée au bout d'un mois et demi; état général satisfaisant.

TABLEAU E

Noms	Age	C. I.	Preuves	Poumons	F. O.
Jacques Sé.	3 ans	oncle	B	Miliaire typique s'effaçant assez vite, puis opacité du poumon droit avec caverne sommet.	2 tubercule choroïdiens à droite
Carmen Ar.	6 ans	?	B	Miliaire disparaît en 3 mois; complexe ganglio-pulmonaire atténué.	normal
Christian Ga.	6 ans	?	C	Image miliaire s'effaçant très lentement.	normal
Josette Ga.	8 ans	père et grand-père	B	Miliaire + majoration hilaire droite assez légère; nettoyage radiologique en 3 m.	gros œdème bi-lat. 2 tub. à droite
Alain Ec.	8 ans	sœur oncle tante	B	Nettoyage radiologique en 3 m.; ganglion parahil. g. en voie de calcif.	normal
Yvette Ca.	9 ans	?	C	Aspect granité des 2 champs pulmonaires; nette dim. de transparence.	œdème bi-lat. 1 tub. choroïdien à droite

mais elles paraissent tout particulièrement résistantes au traitement.

Sur 16 miliaires que nous avons traités : 3 ont eu secondairement une méningite (dont 2 avec tubercules choroïdiens) et ces 3 enfants sont morts.

Voir tableau E.

TABLEAU E

Doses totales strept.	Durée hospitalisation	Evolution	REMARQUES
3 gr. 35	5 mois	méningite terminale décédé	Début par point de côté thoracique droit et douleurs abdominales; on pense à pneumonie puis à une typhoïde (sérodiagnostic : —); radio et cuti éclairent le diagnostic; 1 mois après crises Bravais-Jacksoniennes gauches; miliaire s'efface mais grosse opacité droite avec image caverne; pneumothorax; secousses cloniques et toniques reprennent; P. L. : méningite; strepto I. R.; évolution radiologique satisfaisante : opacité a beaucoup diminué, mais état général mauvais; signes liquidiens très défavorables; décès.
5 gr.	2 m. 15 j.	sortie il y a 2 m. va bien	Etat général très déficient; enfant amaigrie, anorexique et pâle; efficacité du traitement sur T. et état général; P. augmente surtout au début; légère chute ensuite.
8 gr.	2 m. 15 j.	Parents refusent départ en sana- va bien depuis 1 an.	T. en plateau; état général médiocre; sous effet traitement rapide amélioration; sorti dans état assez satisfaisant malgré doses faibles; chez ses parents depuis.
8 gr. 11	5 mois	Méningite secondaire; décédée.	Toux; dyspnée; pâleur; anorexie; après 2 m. bon état général, radio se nettoie bien; peu à peu céphalées; « absences »; paralysie faciale gauche; méningite qui évoluera en 2 m. malgré la streptomycine I. R. + I. M. et les solfones I. V.
0 gr.	4 m. 20 j.	Enfant va bien depuis 5 mois.	Amaigrissement marqué; agitation nocturne; expectoration; bacilloscopie + au début; — au bout d'un mois; sorti en bon état et va bien depuis.
0 gr.	20 jours	Sans nouvelles depuis 1 an.	Premiers troubles en février avec nombreux nodules pulmonaires et céphalées frontales; entrée seulement le 1er mai, subfébrile; très court séjour; amélioration radiologique et clinique; courte réaction méningée passagère; sans nouvelles depuis.

En résumé :

16 miliaires
- enfants au-dessous de 2 ans 1/2 : 10
  - 3 décès
    - 1 méningite
    - 1 granulie
    - 1 toxicose
  - 7 guéris (1 ss nouv.)
- enfants au-dessus de 2 ans 1/2 : 6
  - 2 décès (2 ménin.)
  - 4 guéris

Résultats en fonction de l'âge

Notre statistique, portant sur un petit nombre de malades, ne paraît pas être en faveur d'une plus grande gravité de la miliaire chez le tout jeune enfant :

30 % de décès pour les plus jeunes;

33 % de décès au-dessus de 2 ans 1/2,

cependant sur 16 malades il y avait 10 nourrissons ou tout jeunes enfants.

Fréquence de la méningite secondaire

Sur les 5 décès 3 sont dus à une méningite.

Durée du traitement

Difficile à préciser. L'un de ces enfants resté 2 mois et 15 jours et ayant reçu seulement 18 gr. de streptomycine a parfaitement guéri et depuis 1 an se porte bien. Un autre resté plus de 6 mois a reçu 136 gr. 50. Un autre, encore dans le service, a déjà reçu 126 gr. d'antibiotique.

Efficacité de la streptomycine sur la tuberculose miliaire

Elle est indiscutable et sur 16 petits malades qui auraient certainement succombé il y a 2 ans, 11 sont actuellement en vie, certains étant guéris depuis plusieurs mois. Ce qui représente un peu plus de 68 % de succès. Ce pourcentage doit pouvoir être amélioré par le dépistage systématique de tous les signes précurseurs d'une localisation méningée, cause la plus importante des décès (3/5 des cas de décès).

Il semble que l'on soit en droit de parler, pour les poumons, de guérison anatomique vraie, car la radiographie d'un enfant guéri ne peut en rien permettre un diagnostic rétrospectif de tuberculose miliaire; d'ailleurs les anatomopathologistes, ayant fait une étude microscopique des poumons de sujets morts du fait de l'apparition d'une méningite, ont pu constater cette surprenante guérison anatomique du poumon.

F. — LA MENINGITE TUBERCULEUSE

1 — Elle est en règle presque absolue cliniquement primitive, ou se présente comme une complication précoce datant du premier semestre qui suit l'invasion.

2° Si les maladies dites anergisantes (rougeole, coqueluche) semblent jouer un rôle dans l'établissement d'une primo-infection, leur influence paraît médiocre dans le déclenchement ultérieur d'une méningite tuberculeuse.

3° Le repos à la campagne et le repos scolaire sont indiqués dans les mois qui suivent l'invasion bacillaire durant l'enfance surtout en présence d'un épisode initial prolongé.

Tableau clinique chez le nourrisson

Il peut être très polymorphe :

1° Forme convulsive : une des plus fréquentes, convulsions partielles ou généralisées; mort dans le coma 2 à 3 jours après le début;

2° Forme latente : fréquente également. Un épisode méningé vient terminer rapidement une période plus ou moins longue d'amaigrissement malgré une alimentation bien conduite;

3° Forme somnolente d'emblée : enfant dans une torpeur complète; mort en 2 à 3 jours;

4° Forme cholérique avec selles profuses et algidité; forme émétisante avec vomissements incoercibles; forme hydrocéphalique; forme hypotonique avec nuque ballante.

Le diagnostic positif est souvent fort délicat. En effet : la céphalée ne peut être mise en évidence; les vomissements sont un signe bien banal; la diarrhée remplace souvent la constipation.

Valeur considérable de la tension de la fontanelle, bombée, non dépressible chez un nourrisson qui est bien souvent déshydraté; grosse valeur également d'une cuti-réaction positive et de la catalepsie oculaire (yeux grand ouverts, figés).

La ponction lombaire permettra seule, bien souvent, de faire le diagnostic.

Tableau clinique chez l'enfant

1° Période d'invasion très variable : 15 jours à 2 mois; discrétion habituelle des signes :

a Signes généraux : asthénie, pâleur, élévation thermique, amaigrissement;

b) Troubles nerveux : troubles du caractère, irritabilité, instabilité, paresse, troubles du sommeil (insomnie la nuit, somnolence le jour), céphalée : intermittente ou déjà continue.

Aucun signe méningé, occulaire ou bulbaire.

2° Période d'excitation : dure 8 à 15 jours :

a) Enfant couché en chien de fusil, hostile ou indifférent, tournant le dos à la lumière (photophobie);

b) Trépied méningitique; céphalées, vomissements, constipation;

c) Fièvre : très irrégulière en général, grandes oscillations;

d) Signes oculaires : traduisant l'atteinte basilaire, atteinte de la musculature externe (III, VI) et de la musculature interne (pupilles inégales, myosis);

e) Raideur de la nuque :

Signe de Kernig et signe de Brudzinski positifs. Réflexes diminués ou exagérés; hyperesthésie cutanée.

Examen du fond d'œil : montre parfois une stase papillaire, les tubercules choroïdiens de Bouchut sont rares.

Aspect du liquide céphalo-rachidien

1° Examen microscopique :

Liquide souvent hypertendu coulant en jet ou en gouttes rapprochées; clair mais ayant perdu son brillant; parfois un peu jaune; léger voile fibrineux après quelques heures de repos.

2° Examen chimique :

Hyperalbuminose (1 à 2 gr. et même plus au lieu de 15 à 20 cg.).

Hypoglycorachie (o gr. 10 à 0 gr. 20 au lieu de 0 gr. 60 à 0 gr. 70).

Diminution des chlorures (5 à 6 gr. au lieu de 7 gr. 10; c'est l'affection dans laquelle le taux des chlorures est le plus bas).

3° Examen cytologique :

On peut voir au début de la polynucléose; mais elle est vite remplacée par une forte lymphocytose : 100 et même plus à la cellule de Nageotte.

4° Examen bactériologique :

Les B. K. sont peu nombreux en général, on les trouve avec difficulté. On peut les rechercher après enrichissement à l'étuve 37° pendant 24 heures et centrifugation rapide et prolongée.

La culture sur milieux spéciaux (Lœwenstein), ou mieux l'inoculation au cobaye donnent des résultats le plus souvent positifs mais tardifs.

43 enfants ont été soignés pour méningite :

33 sont morts (soit 76,7 % environ);

6 sont guéris;

4 sont encore dans le service.

33 décès :
- 11 nourrissons au-dessous de 12 mois;
- 12 enfants entre 1 an et 3 ans;
- 7 enfants entre 3 et 7 ans;
- 3 enfants de 7 ans et au-dessus.

6 guéris :
- Aucun nourrisson ni très jeune enfant;
- 2 enfants entre 3 et 7 ans;
- 4 enfants de sept ans à 14 ans.

4 encore dans le service :
- 1 enfant de 2 ans 1/2;
- 1 enfant de 3 ans 1/2;
- 1 enfant de 5 ans;
- 1 enfant de 8 ans.

Il ressort donc de ce premier tableau :

1° Que jusqu'à présent (pour ceux entrés avant le 1er mars 1949) nous n'avons pu sauver aucun enfant au-dessous de 2 ans 1/2;

2° Que le plus grand nombre de guérisons se se situent entre 3 ans et 14 ans et plus particulièrement à partir de 7 ans.

3° Que dans l'ensemble la méningite tuberculeuse conserve son caractère de haute gravité puisque notre première statistique se solde avec 76,7 % environ de décès.

Etude des résultats :

1° Le chiffre des guérisons a été lourdement grevé au début par les malades arrivés dans un état désespéré : sur 33 décès, 10 étaient dès l'abord inéluctables. Ils arrivèrent dans le coma et succombèrent en moins de 10 jours sans avoir manifesté l'ébauche d'une amélioration. 10 autres enfants succombèrent en moins d'un mois.

Pour ces 20 enfants un diagnostic plus précoce, la décision plus vite prise de les adresser à un service spécialisé auraient seuls permis d'en sauver quelques-uns, mais probablement avec le risque de séquelles graves (cécité, paralysies); ce fut malheureusement trop souvent des agonisants qui nous furent envoyés et on demandait à la streptomycine un véritable miracle.

Pour les 13 autres enfants décédés, la streptomycine entraîna seulement une prolongation de l'affection, pendant des semaines et des mois, qui se termina finalement par la mort. Comment ne pas penser devant ces enfants menant pendant de longs mois une existence si misérable, purement végétative souvent, au martyre des parents qui espèrent toujours contre toute espérance, maintenant qu'ils savent que le diagnostic des méningites tuberculeuses ne signifie plus l'arrêt de mort dans 100 % des cas. Et nous ne parlons pas des frais parfois énormes qu'ils ont engagés.

Comment expliquer ces échecs :

impossible d'obtenir une concentration bactéricide à cause de la toxicité du produit;

— circulation du L. C. R. partiellement ou totalement troublée; la streptomycine ne pouvant alors atteindre les foyers où se trouvent les bacilles de Koch. Il s'établit ainsi des zones où le traitement est inopérant et où le processus se développe fatalement, tout en étant ralenti par le traitement général. Les injections intra-musculaires, même à doses fortes (mais alors toxiques), ne peuvent déterminer dans le liquide une concentration suffisante pour produire la guérison. Les injections sous-occipitales ne permettent pas toujours de les sauver car le blocage est souvent situé plus haut et concerne les grands espaces sous-arachnoïdiens de la voûte. Les ponctions intra-ventriculaires n'ont pas toujours le temps d'agir, car bien souvent l'irréparable est fait.

2° Sur 6 enfants guéris :

pour 2	le	traitement	est	arrêté	depuis 10 mois
— 1	—	—	—		4 —
— 2	—	—	—		12 jours
— 1	—	—	—		8 —

3° Sur 4 qui sont encore dans le service :

1 peut être considéré comme guéri, mais il présente une paraplégie, d'ailleurs en voie d'amélioration, et une obésité avec bradypsychie (peut-être d'origine endoctrinienne);

1 entré pour une rechute sérieuse est actuellement dans un état très satisfaisant à tous points de vue;

1 en bon état également, était entré avec une tuberculose miliaire qui a très favorablement évolué;

1 qui s'améliore progressivement présente malheureusement une surdité bi-latérale probablement définitive.

La guérison de la méningite tuberculeuse est essentiellement liée à la possibilité d'atteindre le plus vite possible chaque cavité, chaque espace, tout le circuit du liquide. Les indications neuro-chirurgicales mêmes doivent être discutées; bien posées elles peuvent et doivent donner des succès. Dans cette voie des progrès sont encore possibles.

Le traitement est encore très délicat et long à conduire, réclamant la collaboration du médecin, du bactériologiste, de l'ophtalmologiste, du neuro-chirurgien, conditions qui ne peuvent être réunies que dans un centre spécialisé.

TABLEAU F

Noms	Age	C. I.	Preuves (1)	Poumons	Fond d'œil
Michel Me.	2 mois	?	B	normal	normal
Danielle Bl.	3 mois	?	C	normal	Flou papill.
Michel Lo.	3 m. 15 j.	?	C	normal	normal
Michelle Pu.	4 mois	père	C	normal	Œd. bi-lat.
Anne-Mar. Ho.	5 mois	?	C	normal	Œd. bi-lat.
Yvette Al.	7 mois	?	B	normal	normal
Daniel Ag.	8 mois	?	C	normal	normal
Alain Gi.	8 mois	père	B	normal	normal
Gérard No.	9 mois	?	B	Atélectasie lobe sup. droit.	Œd. bi-lat.
Gizèle Ca.	10 mois	?	B	normal	normal
Pierre Le.	11 mois	père	C	Adénopathies hilaires droites.	normal
Jean Ob.	12 mois	?	C	normal	normal
Michel Te.	13 mois	?	B	Zonite transversale, petits nodules ds région hilaire gauche.	Œdème, puis papil. pâles
Christian Va.	17 mois	?	C	normal	Œdème
Daniel Es.	19 mois	voisin	B	normal	normal

TABLEAU F

Dose totale (2)	Durée hospitalisation	(Méningites) Evolution	REMARQUES
6 gr. 5 +0 gr. 30	12 jours	Décédé	Début par crises convulsives, vomissements, diarrhée; évolution depuis 8 jours avant début traitement; arrivé dans état précaire.
8 gr. 5 +0 gr. 25	19 jours	Décédée	Vomissements, diarrhée profuse, somnolence, regard fixe, décline rapidement.
88+0,08	3 m. 19 j.	Décédé	Evolue depuis 1 mois; otite bilatérale; puis somnolence, regard fixe, appétit reste longtemps normal; peu de vomissements; T. à 39°; peu influencé par traitement; décline peu à peu.
1 gr.	1 jour	Décédée	Arrive dans le coma, décédée le soir même.
1 gr.	1 jour	Décédée chez elle	Arrivée dans le coma, les parents la remmènent le soir même; décédée chez elle le lendemain.
1,5+0,18	26 jours	Décédée	Vomissements, constipation, tension fontanelle; puis somnolence, stomatite aphteuse, déshydratation, coma.
4+0,30	9 jours	Décédé	Crises convulsives avec déviation conjugée de la tête et des yeux du côté gauche; amélioration puis aggravation; blocage rachidien, puis plus haut; ponction ventriculaire; canule à demeure; mort le lendemain dans l'hyperthermie.
53+0,18	2 mois	Décédé	Evolution depuis 20 jours, pâle, léger strabisme, vomissements, constipation; T. à 39°; défaillance cardiaque, ne s'alimente plus; coma.
21+0,16	1 m. 10 j.	Décédé	Premiers signes suspects 25 jours avant L. C. R. très anormal avec 5 gr. de chlorures, 600 cellules, 10 gr. d'albumine.
8,5+0,26	32 jours	Décédée	Evolue depuis 10 jours; subcomateuse; T. très irrégulière; vomissements fréquents les derniers jours; chute de P. importante.
28,5+0,3	28 jours	Décédé chez lui	Amélioration assez rapide et sensible; L. C. R. subnormal (cellules 17, alb. 0,8); repris trop vite par sa mère; rechute 1 m. 1/2 après, chez lui; meurt très rapidement.
11+0,88	21 jours	Décédé	Arrivé dans très mauvais état; aucune ébauche d'amélioration.
44+0,13	3 mois	Décédé	Nettoyage radiologique en 3 mois; hydro-cephalée chronique; papilles pâlissent; photophobie augmente; crises convulsives toute la journée précédant la mort; vérification anatomique.
13+0,10	7 jours	Décédé	Arrive dans un état de coma vigil; repris par ses parents au bout de 7 jours; décédé le lendemain.
11+0,09	21 jours	Décédé	Evolution depuis 10 jours, aggravation progressive.

TABLEAU F

Noms	Age	C. I.	Preuves	Poumons	F. O.
Danielle Co.	20 mois	?	C	normal	Œdème
Guy Ma.	20 mois	?	C	normal	normal
Gabriel Tr.	21 mois	?	C	normal	normal
Monique De.	24 mois	p. et m.	C	normal	normal
Danielle Ga.	2 ans 6m.	?	B	normal	Œdème
Henri So.	2 ans 6m.	oncle	C	normal	normal
Jacques Ba.	2 a. 6 m.	?	B	Miliaire (nettoyage au troisième mois).	Flou passager.
Sylvette To.	2 a. 7 m.	?	B	normal	Flou papille passager.
Willy Gr.	3 ans	?	C	normal	normal
Dolorès Fe.	3 ans	sœur et frère	B	Complexe hilaire droit.	normal
J.-Claude De.	3 ans	?	C	Opacité hilaire droite.	normal
Michel Gr.	3 a. 6 m.	père	C	Miliaire bilatérale avec image de condensation droite.	normal
Louis Ch.	3 a. 8 m.	?	B	Aspect pommelé du poumon gauche.	normal
Santiago Cu.	4 a. 6 m.	?	C	normal	Stase papil. bilatérale
Raymond Ve.	4 a. 6 m.	?	B	normal	normal

TABLEAU F

Dose totale	Durée hospitalisation	Evolution	REMARQUES
1+0,02	1 jour	Décédée	Arrivée dans le coma au 8e jour de l'évolution.
5+0,06	8 jours	Décédé	Aucune ébauche améliorations liquidienne et clinique.
5+0,06	10 jours	Décédé	Peu de T.; vomissements; puis convulsions; paralysie du III; coma 2 jours après son arrivée; T. monte en flèche.
,5+0,09	5 jours	Décédée	Arrivée en très mauvais état; aggravation constante.
33+0,40	3 m. 4 j.	Décédée	Vomissements; T.; chute de P.; entrée 10 jours après, nuque bloquée; somnolence, hémiplégie g., avec paralysie faciale; obnubilation; coma.
7+0,15	13 jours	Décédé	Inconscient dès son entrée; début par crises convulsives 2 jours avant; collapsus cardiaque ; hyperthermie ; mort.
133,5 à la date du 30 5-49	Entré le 5-12-48	Encore dans le service	Atélectasie zonaire g. puis miliaire bi-latérale; accidents d'intolérance au 2e mois du traitement obligeant à cesser voie rachidienne; actuellement nette amélioration clinique et liquidienne mais l'enfant est sourd depuis février.
7+0,08	4 jours	Décédée	Arrivée en très mauvais état au 8e jour de l'évolution.
3+0,04	3 jours	Décédé	Mort dans l'hyperthermie au 15e jour de l'évolution.
7,5+0,18	3 m. 8 j.	Décédée	Entrée dans le coma; vie purement végétative pendant 3 mois.
3,5+0,13	2 m. 8 j.	Décédé chez lui	Enfant devient capricieux, hostile; anorexie, vomissements; Kernig + au bout de 10 jours; déshydratation; T. monte; coma.
a reçu 127 gr. +0,04	Entré le 17-1-49	Encore dans le service	Vomissements, constipation, somnolence; entré au onzième jour de l'évolution; traitement surtout par voie générale; actuellement en bon état général; T,. normale; aucune séquelle.
5+0,07	15 jours	Décédé	Evolution depuis près de 20 jours; arrivé dans état de tuphos très marqué; mort dans état de déchéance organique et psychique.
1+0,19	3 mois	Décédé	Mauvais état de santé depuis 15 jours; amélioration passagère depuis T. remonte; somnolence, photophobie, coma.
,5+0,11	1 m. 8 j.	Décédé	Légère amélioration; P. stationnaire; repris par ses parents; mort peu après.

TABLEAU F

Noms	Age	C. I.	Preuves	Poumons	F. O.
Guy Ma.	4 a. 6 m.	?	C	normal	normal
Liliane Ra.	5 ans	?	C	Tramite diffuse, flou sommet droit.	normal
Philippe Ko.	5 ans	?	C	normal	normal
Gilbert Pr.	5 ans	?	C	normal	Œdème.
Henri Ci.	5 ans	?	C	Complexe hilaire droit ;, scissurite moyenne dr.	Flou à gauche.
Gérard Ro.	7 ans	?	B	normal	Flou papil.
Jean Ar.	7 ans	?	C	normal	Œdème papil. bilatéral.
René Tr.	7 ans	?	B	normal	Léger œd.
Roger Ca.	8 ans	?	C	normal	normal
Denise Ba.	10 ans	?	B	Majoration hilaire 2 mois après début de la méningite.	normal
Georges Do.	13 ans	?	B	Tramite périhilaire	Léger flou.
Carmen Ga.	14 ans	?	C	normal	normal
Georges Ca.	14 ans	?	C	Image ganglionnaire 4 mois après le début de la méningite.	Papille droite blanc nacré.

Nous n'avons pas fait figurer dans la statistique une fillette hospitalisée du 16 février au 3 mars 1949. En effet cette fillette de 4 ans 1/2 (Martine Be) n'a fait qu'un très court séjour à Purpan pour une poussée fébrile. Elle avait été traitée à Bordeaux en 1947. Elle a repris une vie normale et depuis un an va très bien (dernières nouvelles fin mai 1949).

TABLEAU F

Dose tale (2)	Durée hospitalisation	Evolution	REMARQUES
5+0,05	16 jours	Décédé	Diarrhée puis constipation au bout de 10 jours; d'abord ganidan; cuti : —; syndrome méningé apparaît; cuti : +++; crises convulsives, vomissements.
7+0,52	9 m. 10 j.	En bon état	Arrivée dans état subcomateux; efficacité streptomycine; sortie d'essai le 22 mai 1949; va très bien.
+0,11	3 mois	Sorti en bon état	Atteinte méningée à son début; état satisfaisant à sa sortie mais cure trop courte; pas de nouvelles.
+0,09	14 jours	Décédé	Début 15 jours avant par état fiévreux sans localisation puis adénite sous-maxillaire; diarrhée; L. C. R. très anormal.
0+0,13 le 31 5-49	Entré le 2-9-48	Encore dans le service	Entré pour une rechute sérieuse; actuellement dans un état très satisfaisant; au cours 1er traitement, assez court, a reçu strepto. presque uniquement par voie générale. Inoculation au cobaye était positive (avait été soigné en Espagne).
,5+0,15	3 mois	Décédé	I. D. R. + après 1 mois de traitement; diagnostic tuberculose longtemps hésitant; puis tableau clinique se précise; L. C. R. typique avec B. K. +++; mort dans le coma.
+0,07	1 mois	Décédé	Arrivé dans état inconscience très marquée; coma progressif; emmené par ses parents; décédé le soir même.
+0,20	4 mois	Sorti en bon état	Amélioration assez rapide; sorti en bon état; guérison se maintient depuis 10 mois.
7+0,15	Entré le 13-5-48	Encore dans le service	Etat clinique très altéré; L. C. R. très anormal; amélioration mais paraplégie (en voie d'amélioration) et obésité avec brachy-psychie (peut-être d'origine endocrinienne).
1+2,4	11 mois	En bon état	Arrivée dans le coma; en sort au bout de 15 jours; amélioration constante, progressive, lente; sortie le 14 mai 49 en bon état.
1+0,12	1 an	En bon état	Evolution lente mais favorable; V. S. : 12 mm. en mars 49; sorti le 4 mai 49 en excellent état.
+0,10	3 mois	Décédée	Arrivée très fatiguée; évolution depuis 1 mois. Décédée chez elle.
50 g.	1 m. 15 j.	En bon état	Un séjour à Toulouse d'où il part nettement amélioré; traité ensuite à Tarbes; dernières nouvelles le 7-6-49 l'enfant va bien; V. S. 6 %; a reçu 55 gr. de streptomycine.

(1) Preuves : B = bactériologique.
C = clinique.

(2) 1er chiffre : dose totale par voie I. M.
2e chiffre : dose totale par voie I. R.

CHAPITRE IV

CONDUITE DU TRAITEMENT. ACCIDENTS. STREPTOMYCINO-RÉSISTANCE.

A. — Conduite du traitement par la streptomycine.

1° Préparation des injections : la streptomycine est livrée dans le service dans des petits flacons d'une capacité de 20 cm³; chaque flacon contient 1 gr. de poudre, soit 1.000.000 d'unités.

Pour les injections intra-musculaires on dilue 1 gr. de poudre dans 8 cm³ de sérum physiologique.

Pour les injections intra-rachidiennes : 1 gr. dans 20 cm³ de sérum physiologique. En principe on injecte environ un demi cm³ de cette dilution, soit 2 cgr. 5, que l'on dilue encore au moment de l'emploi dans 3 ou 5 cm³ de sérum.

2° Doses :

a) Méningite tuberculeuse.

Intra-musculaire : 0 gr. 50 par nycthémère ou 1 gr., plus rarement au-desseus de 2 ans 1/2; 1 gr. ou 1 gr. 50 au-dessus de 2 ans 1/2.

Intra-rachidienne : nous nous en tenons aux doses de 1 à 3 cgr., la dose la plus courante étant 2 cgr. 5 par injection;

b) Forme uniquement pulmonaire, polysérite, etc : 0 gr. 25 à 1 gr. au-dessous de 2 ans 1/2; 0 gr. 50 à 1 gr. 50 au-dessus.

3° Durée du traitement :

a) Méningite tuberculeuse : il est difficile de préciser

avec rigueur le rythme des injections et la durée du traitement. Se basant sur les indications données par ceux qui avaient déjà quelque expérience en cette matière, puis modifiant la technique d'après les résultats obtenus on est arrivé à établir un « plan » qui n'a aucune prétention à l'originalité et reste d'une grande souplesse, car il faut compter avec les susceptibilités individuelles et des réactions plus ou moins imprévisibles. Au début on multiplia les ponctions lombaires (2 à 3 par jour); cette méthode fut vite abandonnée. D'autre part les statistiques d'autres centres n'étaient pas du tout en faveur d'un traitement presque exclusivement par voie générale. Actuellement on s'efforce d'obtenir le plus rapidement possible une amélioration des signes liquidiens et cliniques par des injections intra-rachidiennes tous les jours ou tous les 2 jours pendant 15 jours à 3 semaines au plus. Dès que possible il faut espacer les injections (2 par semaine pendant 1 mois ou 2). Ensuite une ponction par mois, uniquement comme contrôle, pendant 2 à 4 mois. Ce contrôle mensuel est nécessaire car, associé à l'étude des courbes de T. et de P il peut décider, dans certains cas, de la reprise du traitement.

On injectera : 2 cgr. 5 au maximum chez le nourrisson jusqu'à 2 ans 1/2; 3 à 5 cgr. chez l'enfant plus grand.

En même temps que l'on ralentit le rythme des injections on diminue les doses.

Il va de soi que la streptomycine par voie intramusculaire est indispensable à doses assez fortes, sans être toxiques, jusqu'à la disparition des altérations du liquide. Le traitement à doses moyennes ou faibles doit être prolongé très longtemps, régulièrement, pendant des mois. Actuellement nous estimons qu'il faut attendre au moins 1 an avant de faire cesser une surveillance stricte à l'hôpital; l'enfant rendu à sa famille doit néanmoins revenir pour examen, une fois par mois, pendant une période qu'il ne nous a pas encore été possible de fixer.

L'association de produits sulphoniques est désormais considérée comme indispensable; elle permet une guérison plus rapide et plus complète avec des doses moindres de streptomycine (sulphone endo-veineux 0,10 par kg. chaque jour, pendant 10 à 15 jours).

L'association de vitamines A, à fortes doses, tous les

2 jours, paraît donner de bons résultats d'après les statistiques d'autres centres.

b) Localisations pulmonaires : la durée du traitement dépendra de la gravité de l'affection et sera toujours guidée par l'état physique et l'évolution radiologique (le plus souvent en retard sur l'évolution clinique). Une amélioration très sensible, avec stabilisation, de P. et même reprise de la courbe ascendante pondérale, baisse de la température, reprise de l'appétit, se manifeste souvent dès la fin du premier mois. Il faut attendre une période plus ou moins longue d'apyrexie avant d'arrêter les injections, environ 1 mois. Ces remarques précédentes sont valables pour les formes graves (miliaires, broncho-pneumonies, etc...). Pour une primo-infection de moyenne gravité, la durée du traitement sera évidemment plus courte, et 15 jours d'apyrexie suffiront en principe pour décider de l'arrêt de la streptomycinothérapie. Il est préférable de garder l'enfant en surveillance pendant quelques jours avant de l'autoriser à quitter le service.

4° Evolution du L. C. R. :

— l'hypoglycorachie persiste longtemps;

— le taux des chlorures se relève plus ou moins vite, montée quelquefois entrecoupée de rechutes. Une méningite guérie a un taux de chlorures normal;

— la fantaisie la plus grande paraît présider à l'évolution de l'albumine et des éléments blancs. Cependant une baisse rapide du nombre de lymphocytes est un des meilleurs éléments qui permettent d'espérer une évolution favorable. Après une baisse de l'albuminorachie parallèle à celle de la lymphocytose on peut voir des brusques poussées d'hyperalbuminose qui sont quelquefois l'indice d'une proche rechute clinique et nécessitent alors une reprise du traitement par voie endo-rachidienne;

— le maintien à leur taux normal ou subnormal des éléments cytoalbuminiques nous paraît le plus sûr garant d'une stabilisation de la maladie.

B. — Accidents observés dans le service au cours du traitement.

1° Type allergique :

a) Malades : 2 accidents cutanés d'intolérance :

Marie-Claire C..., 6 mois : après 20 gr. de streptomycine,

éruption localisée au dos, à la région hypogastrique et aux fesses. Durée : 20 jours;

André C..., 2 ans : décédé d'une miliaire; après 55 gr., érythème pseudo-scarlatineux. Durée : 3 jours.

b) Personnel soignant : 2 cas également :

Une religieuse : éruption de type ortié, très prurigineuse. Cette religieuse a changé de service;

Mlle M..., qui est à la Pouponnière du Service de Médecine infantile depuis le début de l'emploi de la streptomycine a présenté une éruption eczématiforme très prurigineuse, aux plis des coudes, après plus d'un an de manipulation du produit. Durée : une quinzaine de jours. Pas de récidive.

2° Accidents locaux aux points d'injection :

En observant une grande asepsie et en variant le plus possible les points d'injection, nous n'avons eu aucun accident sérieux. L'application de compresses humides aux premiers signes d'inflammation, sur les plaques d'induration souvent douloureuses, a combattu efficacement l'endolorissement dû à la répétition des piqûres.

3° Accidents sanguins : aucun accident grave, mais 5 cas d'anémie, avec lymphocytose :

Jean-Paul Ba.,	G. R. 3.200.000	
17 mois, après 62 gr. de streptomycine	G. B. 11.800	PN 57 L 28 M 9 MM 6
Michel Fe., 7 ans 1/2,	G. R. 3.000.000	
après 58 gr.	G. B. 8.550	
Jean-Paul So.,	G. R. 4.900.000	
5 ans 1/2, au début cure	G. B. 5.900	P N 69, L 11 P E 5, MM 5 M 10
après 25 gr.	G. R. 3.900.000	
	G. B. 8.000	PN 43 PE 14 L 25 M 7 MM 11
Jean-Claude Pa.,	G. R. 3.600.000	
9 ans, après 10 gr.	G. B. 4.300	PN 51 PE 5 L 30 PB 3 M 7 MM 6

Antonin Fe., 11 ans,	G. R.	3.900.000	
après 20 gr.	G. B.	4.000	PN 54 L 25 M 15 MM 6
après 60 gr.	G. B.	3.850	PN 43 PE 20 L 27 MM 3 M 17

4° Accidents généraux :

Toxique même aux doses thérapeutiques, la streptomycine est parfois mal supportée. Plusieurs cas d'intolérance avec poussée de fièvre, état de nervosité, anorexie subite, chute de poids.

Un cas assez typique : enfant traité pour une méningite tuberculeuse. Après une nette amélioration, brusquement la température remonte avec de grandes oscillations irrégulières, vomissements, somnolence voisine du coma. L'examen du L. C. R. n'expliquait pourtant pas de tels signes. La suppression des injections intra-rachidiennes et la diminution des doses par voie générale (0 gr. 50 au lieu de 1 gr.) amenèrent une rapide sédation de tous les symptômes.

5° Intoxication vraie :

La vraie signature toxique réside dans l'atteinte de la VIII[e] paire crânienne. La simple atteinte vestibulaire ne doit en rien faire arrêter le traitement, la lésion cochléaire, elle, peut poser le problème de l'arrêt du traitement, unique moyen d'enrayer la marche inexorable vers la surdité complète.

Un cas de surdité apparaît après 3 mois chez un enfant de 2 ans 1/2 atteint de méningite tuberculeuse. Paraît devoir être définitive (installée depuis 3 mois, sans l'ébauche d'une amélioration).

C. — La streptomycino-résistance.

La crainte de la streptomycino-résistance vient à l'esprit de tout médecin devant traiter des malades par cet antibiotique. Il hésitera à utiliser ce médicament dans des cas en apparence bénins ou de moyenne gravité de peur de voir le traitement inefficace si une complication grave survient.

La streptomycine est, en effet, un antibiotique et non un germicide, elle ne tue pas les bacilles, mais leur interdit de se multiplier en paralysant leur métabolisme. La majorité

des chercheurs semblent admettre que la population bactérienne est faite d'un mélange de variantes sensitives très prédominantes (c'est-à-dire de variantes facilement inhibées par l'antibiotique, à une concentration de 1 microgr. au plus) et d'une infime proportion de variantes résistantes (colonies pouvant pousser en présence de produit concentré à 100 et même 1.000 microgr. par cm^3). La streptomycine inhibant les premières, les secondes peuvent devenir prédominantes et même rester seules présentes. Cette résistance peut être créée expérimentalement « in vitro »; chez les malades elle apparaît subitement ou progressivement. Installée chez un malade elle semble définitive. La dose journalière ne paraît pas jouer un grand rôle; par contre la durée d'emploi du médicament est en relation semble-t-il indiscutable et unanimement reconnue avec l'apparition de cette caractéristique malencontreuse. L'impression dominante est qu'à ce moment le malade est remis entre les mains des autres moyens thérapeutiques, dont ses propres moyens de défense; il ne faut pas oublier que l'amélioration amorcée par le traitement peut continuer alors que ce dernier est arrêté. Nous avons pu plusieurs fois en faire la constatation chez des enfants repartis chez eux après un traitement assez court, et qui commençaient à peine à présenter une amélioration de leurs troubles pathologiques; ils continuèrent à évoluer de façon très favorable.

Devant l'apparition d'une streptomycino-résistance une seule solution s'offre : augmenter les doses (ce qui arriva avec la pénicilline), mais on ne peut dépasser un certain taux à cause de la toxicité du produit.

Il ne faut pas cependant exagérer le danger : « Si la streptomycino-résistance doit nous inciter à une certaine prudence, elle ne doit pas être un *épouvantail* agité à tout instant et susceptible de freiner l'utilisation du produit dont l'action contre la tuberculose est manifeste. Là, comme ailleurs, l'application du traitement est une question de probité et de bon sens clinique. Elle doit être contrôlée par des recherches de laboratoire précises et souvent répétées » (1).

A l'heure actuelle, le service de Médecine Infantile ne

(1) André Meyer, Réunion de pneumologie du S. O. Novembre 1948.

dispose pas des moyens techniques nécessaires à la recherche de la streptomycino-résistance, et nous ne pouvons que nous baser sur les résultats des travaux poursuivis dans d'autres centres tant en France qu'à l'étranger.

Le risque d'une méningite ou d'une évolution pulmonaire grave paraît sérieusement diminué par un traitement précoce qui arrête les phénomènes inflammatoires initiaux, conserve l'état général et les forces et accorde à l'organisme le délai qui, en matière d'immunité antituberculeuse, paraît une condition majeure.

Ces remarques sont surtout valables pour le traitement en milieu hospitalier où l'emploi du médicament est strictement surveillé. Mais une nouvelle période qui peut être lourde de conséquence va s'ouvrir : l'application du traitement en ville, porte ouverte à des abus probables, sinon certains, comme cela arriva, il y a quelques années, pour la pénicilline.

La convalescence de la primo-infection :

1° Milieu familial sain : surtout si l'enfant habite à la campagne et que l'on peut compter sur une surveillance médicale régulière, rien ne s'oppose au retour de l'enfant dans sa famille dès sa sortie de l'hôpital;

2° Milieu familial contaminé : il est préférable qu'il fasse d'abord une cure de repos et de grand air pour consolider sa guérison avant de retourner dans un milieu où il court le risque de se réinfecter.

Quel établissement choisir ?

a) Préventorium : primo-infection bénigne ou moyenne, récemment sorti de l'hôpital.

Eviter un changement de climat trop important à l'enfant en voie de stabilisation. Le choc que représente une exposition brutale au soleil vif de l'altitude doit être évité à tout prix pendant les premières semaines d'une primo-infection;

b) Sanatorium : primo-infections pulmonaires graves surtout quand il y a eu présence de B. K. dans les crachats.

Nota : Grosse difficulté pour le placement de tout jeunes enfants, des nourrissons, qui doivent attendre souvent deux à trois mois avant de pouvoir partir en cure, faute de places.

Avant de terminer, nous voudrions souligner qu'en matière de tuberculose comme pour les autres maladies contagieuses, la prophylaxie du germe (isolement du malade, mise à l'abri des sujets sensibles et menacés) ne dispense pas d'une *prophylaxie du terrain* réalisée par la *vaccination au B. C. G.*

Ce vaccin bilié a conservé l'aptitude de développer la formation d'anticorps spécifiques qui permettront à l'organisme de devenir allergique. Voie parentérale de préférence, par scarifications épidermiques (méthode de Weill-Hallé) : elle donne un état allergique plus franc et plus persistant. La cuti-réaction doit être positive au plus tard six semaines après la vaccination. Sinon, il est indiqué de revacciner l'enfant.

La vaccination au B. C. G. aboutit au même résultat que la primo-infection spontanée avec cette différence qu'elle est dépourvue de risque car la dose inoculée n'est jamais massive.

L'immunité obtenue est d'ailleurs aussi relative, sinon plus, que celle que confère l'atteinte tuberculeuse primaire.

CONCLUSION

1° La streptomycine a permis de guérir certains cas de méningite tuberculeuse et de tuberculose miliaire. Mais encore que d'échecs ! La proportion de décès dus à la méningite est encore considérable, les uns rapides, les autres plus tardifs après, dans certains cas, une amélioration de quelques jours ou de quelques semaines. Une nouvelle forme de méningite tuberculeuse est née : la méningite chronique.

Les guérisons cliniques sont rares et souvent le liquide présente des altérations cyto-chimiques qui semblent durables.

« Il n'en demeure pas moins que la méningo-encéphalite tuberculeuse, jadis 100 % mortelle, est entrée dans une nouvelle phase et qu'un jour, prochain peut-être, on peut espérer la découverte d'un antibiotique, plus puissant que la streptomycine, susceptible de guérir définitivement cette localisation du bacille de Koch redoutée entre toutes » (1).

2° Les résultats, dans les autres formes de la tuberculose de l'enfant, sont assez satisfaisants, en dehors de la broncho-pneumonie caséeuse. La primo-infection grave est peut-être de toutes la plus justifiée car toutes les conditions sont réunies ici pour espérer une stérilisation vraie de l'organisme; il faut dispenser largement la streptomycine à ces formes aiguës et jeunes, à lésions largement vascularisées donc directement accessibles au médicament.

Broncho-pneumonie	guérisons	0 %	
Méningites tuberculeuses..	—	23,2 %	environ
Tuberculose miliaire.....	—	68,7 %	—
Polysérite	—	83,4 %	—
Primo assez sévère.....	—	91,3 %	—
Primo-infections simples..	—	100 %	

« Sans se laisser aller à un « enthousiasme excessif et

prématuré », l'expérience du temps faisant encore défaut, ni sans sombrer dans un septicisme systématique en se remémorant l'échec des sels d'or qui, ainsi que le rappelle Bourgeois, n'ont tout de même jamais donné, et de loin, les résultats de la streptomycine, il est permis de conclure que nous possédons dans la streptomycine le premier médicament vraiment efficace face à la tuberculose » (2).

Le Président de thèse :

Sorel.

Vu : *Le Doyen :*

Lefebvre.

Vu et permis d'imprimer : Toulouse, le 16 juin 1949.

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université,

Dottin.

(1) et (2) Professeur Sorel : *La Vie Médicale,* avril 1948.

BIBLIOGRAPHIE

Abaza. — La Streptomycine. Etude expérimentale et thérapeutique. — *Doin* 1947.

P. Baize. — Tuberculose; traitement par la streptomycine. — In *Bulletin Médical*, n° 15, 21 mai 1948.

Baron. — Incidents et accidents du traitement. — *Thèse Paris* 1948.

E. Bernard. — La streptomycine dans la tuberculose pulmonaire. — La tuberculose en 1948. — In *Paris médical*, n° 5, 7 février 1948.

E. Bernard et Cros-Decam. — Enquête sur la tuberculose évolutive de l'enfant de 4 à 15 ans. — In *Revue de la tuberculose*, tome 12, n^{os} 9, 10, 1948.

R. O. Canada. — Effets de la streptomycine sur les infiltrations récentes de la tuberculose pulmonaire. — *American Review the of tuberculosis*, tome 56, 5 novembre 1947.

J. Cathala. — Le traitement de la tuberculose des enfants du premier âge par la streptomycine. — In *Presse Médicale*, 20 avril 1949.

Chauvet et Y. Gobat. — Streptomycine dans la tuberculose. — *Schweizenische Medizinische Wochenschrift. Basel*, 13 sept. 1947.

Cl. Chaffel. — Granulie. — In *Inter-exter*, avril 1948.

Ch. Dejean et J. Ferrie. — Les tuberculoses latentes et atypiques. — In *France Médicale*, février 1949.

Mc Dermott. — Toxicité de la streptomycine. — *Am. J. Médecine*, 1947, 2, n° 5, 491, 500.

Duche. — Streptomycine en tant qu'agent thérapeutique. — In *Presse Médicale*, 15 mai 1948.

R. P. Farrington. — Toxicité de la streptomycine. — *Journal A. Méd. Ass.*, n° 8, 1947.

Fisher. — Bacilles tuberculeux résistant à la streptomycine. — *Amer. Revue Tub.* in *Revue de la tuberculose*, n^{os} 5, 6, 1948.

Fornara. — La Streptomycine. — *Minerva Médica*, 3 février 1947, in *Sem. des Hôp. Paris*, 28 nov. 1947.

M. J. Fouquet et M^{lle} V. Heiman. — Résultats de 2 ans de traitement de la méningite tuberculeuse de l'enfant. — In *Presse Médicale*, n° 27, 23 avril 1949.

L. de Gennes et Minne. — La Streptomycine. — In *Presse Méd.*, n° 18, 22 mars 1947.

Inter-Exter. — Traitement de la méningite tuberculeuse par la Streptomycine. — Octobre 1947.

Inter-Exter. — Traitement de la méningite tuberculeuse. — Mars 1949.

Inter-Exter. — Résultats du traitement de la tuberculose par la streptomycine. — Août 1948.

M. Kaplan et M^{me} Orgeolet. — Placement des enfants atteints de primo-infection tuberculeuse. — In *Presse Méd.*, n° 42, 17 juill. 1948.

KEEFER. — Indications, résultats et accidents de la streptomycine. Congrès internat. de Pédiâtrie de New-York, 17 juill. 1947. — In *Presse Méd.*, 6 décembre 1947.

LEVADITI. — Streptomycine. — In *Presse Méd.*, n° 48, 5 oct. 1946.

— Streptomycine. — In *Presse Méd.*, n° 54, 20 sept. 1947.

C. LEVADITI et A. VAISMAN. — Effets curatifs de la streptomycine chez les souris contaminées par la mycobactérien tuberculosis. — In *France Méd.*, janvier 1948.

P. MOLARET. — Sentiment actuel sur la streptomycinothérapie. — In *Presse Méd.*, 21 février 1948.

A. MONTANDON. — Les effets toxiques de la streptomycine sur l'oreille interne. — *Praxis*, 15 janv. 1948.

D. R. NICHOLS et W. E. HERRELL. — Streptomycine; son usage clinique; ses limites. — (*The journal of the American médical Association*) in *Sem. des Hôp. Paris*, n° 8, 28 fév. 1947.

LA PRESSE MÉDICALE. — Premiers résultats en France de la thérapeutique par la streptomycine. — 21 fév. 1948.

J. TAPIE. — Premiers essais du traitement par la streptomycine au Centre régional de Toulouse. — In *Toulouse Méd.*, avril 1948.

LA VIE MÉDICALE. — La Streptomycine, n° avril 1948.

J. VOISIN. — Examen oculaire dans la méningite tuberculeuse. — N° 70, 1er déc. 1948, in *Presse Méd.*

R. WEISSENBACH. — La Streptomycine dans le traitement de la tuberculose. — In *Inter-Exter*, févr. 1948.

R. WEISSENBACH. — Méningite tuberculeuse. — In *Inter-Exter*, avril 1948.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 9

CHAPITRE PREMIER. — Notions générales sur les antibiotiques et la streptomycine 11

— II. — Généralités sur la tuberculose de l'enfant 19

— III. — Etude des résultats de quatorze mois de streptomycinothérapie dans le service du professeur Sorel 23

— IV. — Conduite du traitement. Accidents. Streptomycino-résistance 56

Conclusion 64

Bibliographie 66